

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 84.

ETUDE
DES
EFFETS PRODUITS SUR LE THYMUS
PAR LES RAYONS X

Recherches expérimentales. — Déductions histo-physiologiques.
Applications thérapeutiques.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 février 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert CRÉMIEU

Ancien interne des hôpitaux de Lyon
Ex-moniteur des travaux pratiques d'histologie
Moniteur de clinique médicale à la Faculté

Né à Carpentras (Vaucluse), le 26 mai 1884.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

1912

É T U D E
DES
EFFETS PRODUITS SUR LE THYMUS
PAR LES RAYONS X

Recherches expérimentales. — Dédutions histo-physiologiques.

Applications thérapeutiques.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 84.

ÉTUDE

DES

EFFETS PRODUITS SUR LE THYMUS

PAR LES RAYONS X

Recherches expérimentales. — Dédutions histo-physiologiques.
Applications thérapeutiques.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 février 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

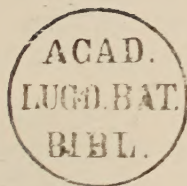
Robert CRÉMIEU

Ancien interne des hôpitaux de Lyon

Ex-moniteur des travaux pratiques d'histologie

Moniteur de clinique médicale à la Faculté

Né à Carpentras (Vaucluse), le 26 mai 1884.



LYON

IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.). ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LÉPINE, PIERRET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. PONCET. JABOULAY. FABRE. ROLLET. NICOLAS. LÉPINE (Jean). WEILL. POLLOSSON (A.). CLUZET. HUGOUNENQ. MOREL. BEAUVISAGE. GUIART. TESTUT. RENAUT. MORAT. COLLET. X... PAVIOT. POLLOSSON (M.). COURMONT (P.). LACASSAGNE. COURMONT (J.). PIC. FLORENCE.
Cliniques chirurgicales	{
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Physique médicale	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique chirurgicale	BERARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Matière médicale	MOREAU, —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique	PATEL, —
Botanique	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale	VILLARD, —
Clinique infantile	MOURIQUAND, —

AGRÉGÉS

MM. REGAUD. COMMANDEUR. GAYET. NEVEU-LEMAIRE. PATEL.	MM. J. LÉPINE. LESIEUR. MARTIN (Et.). LAROYENNE. VORON.	MM. NOGIER. LATARJET. BRETIN. LERICHE. THEVENOT.	MM. TAVERNIER. CADE. MOURIQUAND. ARLOING (F.). GUILLEMARD.
---	--	---	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. J. RENAUT, Président ; ROQUE, Assesseur ;
MM. REGAUD et MOURIQUAND, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

Cancer primitif du foie avec cirrhose (avec M. J. Courmont), *Lyon médical*, 15 mars 1908.

Effets de la déchloruration chez un épileptique bromuré (avec M. J. Courmont). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 10 mars 1908.

Kystes tuberculeux du cervelet, du cerveau et du foie. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 17 mars 1908.

Anévrysme aortique ayant disséqué la paroi œsophagienne. *Lyon médical*, 24 mai 1908.

Un nouveau cas de névralgie faciale guérie par la trépanation. *Soc. nationale de méd. de Lyon*, 30 nov. 1908.

Cancer du corps thyroïde. *Soc. nationale de méd. de Lyon*, 14 déc. 1908.

Une cuiller retirée de l'œsophage d'une tabétique par œsophagotomie externe. *Soc. des sciences médicales*, 23 déc. 1908.

Abscès du cerveau consécutif à une plaie par coup de revolver. *Soc. nationale de méd.*, 1^{er} mars 1909.

Le cancer primitif du foie (avec M. Garin). *Gazette des Hôpitaux*, 19 juin 1909.

Inocclusion du trou de Botal avec développement inusité de la valvule de Thébésius, ayant simulé une double lésion mitrale (avec MM. Lesieur et Froment). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 7 déc. 1909.

Septicémie éberthienne et endocardite maligne (avec MM. Lesieur et Froment). *Lyon médical*, 2 janvier 1910.

Endocardite infectieuse suraiguë. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 31-mai 1910.

Trois cas de tuberculose inflammatoire. Rhumatisme tuberculeux ; kyste du creux poplite (avec M. Gaté). *Gazette des Hôpitaux*, 15 sept. 1910.

Coexistence d'une communication interauriculaire et d'une anomalie de la valvule de Thébésius. Essai d'explication par l'embryologie (avec MM. Lesieur et Froment). *Arch. des mal. du cœur et des vaiss.*, décembre 1910 et *Lyon médical*, mai 1911.

Péritonite par perforation du côlon ilio-pelvien au cours de la tuberculose du gros intestin (avec M. Roubier). *Arch. des mal. de l'app. digestif*, janvier 1911.

La fixation du brome et de l'iode par les organismes déchlorurés (avec M. Sarvonat). *Bull. de la Soc. de Biologie*, 25 février 1911.

Idem. *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, juillet 1911.

Résorption des épanchements pleuraux après ponction exploratrice simple (avec MM. Pic et Mouriquand). *Lyon médical*, 2 juillet 1911.

Un cas de maladie de Vaquez (cyanose avec hyperglobulie et splénomégalie) (avec MM. Pic et Bonnamour). *Lyon médical*, 25 octobre 1911.

La médication thyroïdienne dans le rhumatisme prolongé des goitreux (avec M. Mouriquand). *Paris médical*, 21 octobre 1911.

L'association du régime déchloruré avec les traitements ioduré et bromuré (avec M. Sarvonat). *Revue de médecine (Livre jubilaire du Prof. R. Lépine)*, octobre 1911.

Evolution des corpuscules de Hassall dans le thymus roentgénisé du chat. I. Mécanisme de l'accroissement de ces corpuscules (avec M. Regaud). *Bull. de la Soc. de Biologie*, 28 octobre 1911.

Id., II. Régression, instabilité, signification de ces corpuscules (avec M. Regaud). *Bull. de la Soc. de Biologie*, 4 nov. 1911.

Sur les modifications provoquées par la roëntgénisation dans le tissu conjonctif périlobulaire du thymus chez le chat (avec M. Regaud). *Bull. de la Soc. de Biologie*, 18 nov. 1911, p. 501.

A propos d'un cas d'hémothorax traumatique (avec MM. Lesieur et Froment). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 21 novembre 1911.

Sur l'involution du thymus produite par les rayons de Roëntgen (avec M. Regaud). *Lyon médical*, 7 janvier 1912.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A mon beau-père

Monsieur le Docteur E. WEILL

Professeur de clinique infantile à la Faculté
Chevalier de la Légion d'honneur

A mon maître et président de thèse

Monsieur le Docteur J. RENAUT

Professeur d'histologie à la Faculté de médecine
Membre correspondant de l'Institut
Chevalier de la Légion d'honneur

Dans le laboratoire de qui j'ai eu la
bonne fortune de travailler quatre ans,
pendant lesquels il a bien voulu m'hono-
rer de sa bienveillante sympathie.

A mon maître

Monsieur le Docteur G. ROQUE

Professeur de clinique médicale à la Faculté
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui m'a fait l'honneur de m'accepter
comme collaborateur dans sa clinique
et dont je suis heureux de pouvoir
désormais me dire l'élève.

A mon maître

Monsieur le Docteur C. REGAUD

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Chef des travaux d'histologie

Qui a bien voulu m'accepter comme
collaborateur, et dont l'aide précieuse
m'a permis de mener à bien ce travail.

A mes maîtres dans les hôpitaux :

EXTERNAT

Messieurs les Docteurs :

- L. BÉRARD, agrégé, chirurgien des hôpitaux ;
- A. POLLOSSON, professeur de clinique gynécologique à la Faculté ;
- E. DEVIC, agrégé, médecin des hôpitaux ;
- J. FABRE, professeur de clinique obstétricale à la Faculté.

INTERNAT

Messieurs les Docteurs :

- J. COURMONT, professeur à la Faculté, médecin des hôpitaux ;
- P. COURMONT, professeur à la Faculté, médecin des hôpitaux ;
- M. JABOULAY, professeur de clinique chirurgicale à la Faculté ;
- B. LYONNET, médecin des hôpitaux ;
- R. LÉPINE, professeur honoraire à la Faculté ;
- C. LESIEUR, agrégé, médecin des hôpitaux ;
- J. TEISSIER, professeur de clinique médicale à la Faculté ;
- A. PIC, professeur à la Faculté, médecin des hôpitaux ;
- G. ROQUE, professeur de clinique médicale à la Faculté.

A la mémoire de mon ami et premier maître

PAUL CAVAILLON

Professeur agrégé à la Faculté

A mon maître et ami

Le Docteur G. MOURIQUAND

Professeur agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu faire partie de mon
jury de thèse.

INTRODUCTION

Les rayons de Röntgen se sont révélés, pendant ces dernières années, comme un moyen d'étude merveilleux pour les expérimentateurs, en même temps que comme un agent thérapeutique d'une puissance extrême pour les cliniciens.

En *histologie*, ils représentent un procédé précieux grâce auquel certains éléments cellulaires peuvent à volonté être détruits à l'exclusion de certains autres, réalisant, par le fait d'une électivité particulière, une véritable sélection entre les parties constituantes d'un même organe ou d'un même tissu; facilitant ainsi l'étude plus approfondie des éléments restés intacts que l'on peut obtenir, pour ainsi dire, en culture pure; permettant enfin d'assister étape par étape à la disparition des autres, puis à leur régénération progressive dans un certain nombre de cas. Pour ne citer qu'un exemple, nous rappellerons quelle aide précieuse cette méthode d'investigation offrit aux histologistes pour l'étude des éléments constitutifs de la glande génitale mâle; une série de travaux avaient en effet établi que, parmi les différents tissus qui entrent dans la constitution du testicule, l'épithélium séminal a une vulnérabilité beaucoup plus grande que les autres vis-à-vis des rayons X. Dans ce même épithélium,

une différence marquée existe dans la façon dont se comportent les deux ordres de cellules qui entrent dans sa composition : tandis que les cellules nourricières sont à peu près réfractaires à l'action des rayons, les cellules spermatiques y sont très sensibles. Bien plus, dans la lignée spermatique elle-même, MM. Regaud et Blanc (1906) ont découvert que ce sont les spermatogonies, cellules souches de toutes les autres, qui présentent le maximum de sensibilité. Il en est résulté la possibilité, non seulement d'isoler les cellules nourricières par rapport aux cellules spermatiques, mais encore d'assister au dépeuplement progressif de l'épithélium séminal, phénomène nouveau qu'il eût été impossible de réaliser autrement.

Pour le *physiologiste*, ce nouveau procédé d'étude n'est pas moins fécond en données précieuses. Capables de détruire ou, du moins, d'annihiler certains organes d'une façon transitoire ou définitive, les rayons X offrent quelques-uns des avantages de l'extirpation chirurgicale sans les inconvénients résultant du traumatisme, évitant ainsi la cause d'erreur importante du shock opératoire. D'autre part, le pouvoir de sélection cellulaire qui est leurapanage, la faculté qu'ils ont de soustraire à un complexus tissulaire tel ou tel ordre d'éléments particuliers, tout en laissant intacts tels ou tels autres, réalise ce qu'aucun scalpel n'eût jamais pu faire, et permet de reconnaître, par l'étude des troubles physiologiques consécutifs, quelles fonctions sont dévolues aux éléments disparus, quelles fonctions aux éléments conservés. Résultats d'autant plus instructifs que l'on peut varier à l'infini l'étendue des destructions effectuées, en variant l'intensité de l'irradiation.

A la suite des lésions testiculaires réalisées par la röntgénisation dans les expériences auxquelles nous faisons allusion tout à l'heure, MM. Regaud et Dubreuil purent étudier, avec le fruit qu'on sait, les variations concomitantes des fonctions génitales chez les animaux; et l'on se rappelle comment M. Villemain tira argument des phénomènes constatés dans ces conditions pour confirmer la doctrine de MM. Ancel et Bouin sur la sécrétion interne du testicule : les animaux, privés par les rayons X de leur lignée spermatique, mais toujours possesseurs de leur glande interstitielle, plus résistante à l'action de ces rayons, conservent leur aptitude sexuelle pour effectuer des accouplements d'ailleurs inféconds; donc, la glande interstitielle représenterait bien, dans le parenchyme testiculaire, l'agent de la puissance virile.

Enfin, en ce qui concerne la *thérapeutique*, cette même propriété destructrice et stérilisante permet d'obtenir des résultats tellement merveilleux dans le traitement de certaines hyperplasies glandulaires ou tissulaires, que la röntgénisation, quittant le laboratoire pour la clinique, est devenue, pendant ces dernières années, le traitement de choix d'une série d'affections de cet ordre, hypertrophies spléniques, hyperplasies ganglionnaires, lymphadénie, tumeurs malignes de divers ordres. Nous avons pu constater nous-même les résultats remarquables que MM. Regaud et Nogier ont obtenus depuis plus d'un an, sur des cancers que les chirurgiens avaient abandonnés comme inopérables.

C'est en considérant les résultats particulièrement encourageants obtenus au moyen de cet agent physique en expérimentation comme en clinique, que nous projetâmes d'appliquer la röntgénisation à l'étude du thymus.

Au mois de mars 1910, M. le professeur Weill ayant été chargé, par l'Association française de Pédiatrie, de fournir, pour le prochain congrès de cette Association, un rapport sur la physiologie du thymus, nous demanda s'il ne serait pas possible d'éclaircir par de nouvelles recherches histologiques et physiologiques la connaissance de cette glande encore si énigmatique; c'est alors que, sur les conseils de notre maître, M. le professeur agrégé Regaud, nous entreprîmes ce travail. Nous espérions contribuer, par ce nouveau moyen d'investigation, à éclairer quelques-uns des points obscurs de l'histoire du thymus; nous voulions aussi établir, sur ces bases expérimentales, les règles d'un traitement radiothérapique à opposer à l'hypertrophie thymique chez l'enfant.

Au mois de juillet, date fixée pour le Congrès, nos expériences étaient trop peu nombreuses encore et nos résultats trop incertains pour que M. Weill pût les faire utilement figurer dans son rapport; c'est à peine si des données générales, représentées par quelques lignes de texte, purent lui être communiquées à temps. Depuis cette époque, dix-huit mois se sont écoulés, pendant lesquels nous avons pu mener à bien un assez grand nombre d'expériences et en tirer quelques données histologiques, physiologiques et thérapeutiques nouvelles. Certes, la question est loin d'être épuisée, et, au moment où paraîtra ce travail, de nouvelles expériences seront déjà en cours d'exécution pour le compléter et le parfaire. Mais ce que nous apportons ici constitue déjà, croyons-nous, un intéressant progrès sur les travaux de nos devanciers, y compris celui de Rudberg (1907), qui, pourtant, mérite une place prépondérante dans la question de

l'étude radiologique du thymus. Nous avons, en effet, utilisé dans nos recherches les données les plus récentes de la technique radiologique, et l'on sait quels pas de géant a réalisés cette science depuis quelques années, on pourrait même dire depuis quelques mois; c'est ainsi que la localisation exacte du faisceau roentgénien sur la région que l'on désire atteindre, la filtration des radiations à travers des lames d'aluminium plus ou moins épaisses, de façon à éliminer les rayons mous, dangereux et inutiles, la mesure aussi rigoureuse que possible des doses de rayons employées, constituent autant de détails techniques primordiaux dont l'importance échappait encore aux expérimentateurs il y a quelques années. En outre, la présence au laboratoire d'histologie de la Faculté d'un appareillage de premier ordre, nous permet de réaliser, en des séances fort brèves, des irradiations d'une puissance et d'une intensité qui furent probablement inconnues de nos devanciers. Grâce à ces différents détails de technique résultant des progrès modernes de l'outillage radiologique et de son maniement, nous avons pu opérer dans des conditions meilleures et obtenir des résultats plus parfaits.

Toutes ces recherches ont été faites sous la direction et avec l'aide de notre maître, M. le professeur agrégé Regaud, qui ne nous a épargné ni son temps, ni sa peine pour les mener à bien; ce travail est son œuvre autant que la nôtre. Nous le prions d'accepter ici l'hommage de notre sincère reconnaissance et de notre affectueux dévouement.

M. le professeur agrégé Nogier s'est montré pour nous d'une obligeance extrême à diverses reprises, et c'est à

lui que nous devons les belles radiographies qui illustrent notre dernier chapitre; nous le prions de croire à notre sincère gratitude.

Nous devons enfin un cordial merci à notre excellent ami, le docteur Paul Bonnet, qui, avec sa bonne grâce habituelle, a mis à notre service l'aide précieuse de son talent de dessinateur et a sacrifié de longues heures à l'illustration de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

LE THYMUS, PRINCIPALEMENT CELUI DU CHAT, AU POINT DE VUE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

Il est indispensable, avant d'entamer l'étude des travaux de nos devanciers et l'exposé de nos propres recherches, de mettre le lecteur en mesure de suivre sans difficulté les descriptions que nous serons amené à lui donner. La compréhension des modifications apportées expérimentalement à la constitution d'un organe implique la connaissance préalable aussi complète que possible de cet organe à l'état normal. Aussi, pensons-nous qu'il est nécessaire de donner, avant toute chose, un aperçu de la structure de la glande qui nous intéresse. Nous ne prétendons pas faire ici une étude anatomique et histologique complète du thymus. Aussi bien, serait-ce là un travail inutile, puisque des travaux excellents et complets ont récemment paru sur cette question; nous renvoyons les lecteurs désireux de connaître dans ses détails l'anatomie du thymus, à l'excellente thèse de Ghika, déjà vieille, il est vrai, de dix ans, et surtout au superbe travail d'ensemble de Hammar, qui constitue une revue générale absolument complète de tout ce qui a été dit et fait sur le thymus tant chez l'homme que dans la série animale, depuis le milieu du xix^e siècle jusqu'en 1910.

Ce que nous désirons faire ici, c'est donner en quelques pages une idée nette du thymus, sans entrer dans les discussions histogéniques, sans insister sur les éléments que l'on trouve exceptionnellement dans sa structure, et cela simplement pour permettre au lecteur de suivre dans leurs détails les chapitres qui suivront sans avoir besoin de recourir à des descriptions étrangères.

L'animal qui nous a constamment servi au cours de nos expériences est le chat; nous exposerons plus loin les raisons qui nous ont fait préférer cet animal à tout autre. C'est donc le thymus du chat que nous aurons en vue plus spécialement dans cette description. Au demeurant, il n'est pas inutile d'ajouter que, au point de vue structural tout au moins, le thymus du chat présente une analogie remarquable avec celui de l'homme : « Il y a identité absolue, dit Ghika, entre le thymus de l'un et le thymus de l'autre. »

I. Situation et configuration générale. --- Pour se rendre compte de la situation du thymus chez le jeune chat, il faut, le plastron sterno-costal ayant été mis à nu, couper, par l'abdomen ouvert, les insertions du diaphragme au ras des côtes; si alors on sectionne latéralement le rebord costal à droite et à gauche et qu'on soulève le plastron par l'appendice xiphoïde, on s'aperçoit que l'on entraîne avec le sternum un organe qui se trouve retenu à lui par une lame conjonctive assez serrée. Il suffit alors de déchirer cette lame et d'achever l'excision du plastron pour apercevoir le thymus en place.

Cette technique est des plus utiles lorsqu'on a affaire à un thymus très réduit de volume, comme cela nous ar-

riviera au cours de nos expériences; dans ce cas, les quelques grains glandulaires qui représentent les seuls vestiges de l'organe se trouvent disséminés dans cette lame celluleuse rétro-sternale, et on les aperçoit facilement au milieu d'elle, lorsqu'on la distend par la manœuvre que nous venons de décrire.

On trouve constamment, à la hauteur du manubrium sternal, un ganglion assez volumineux, immédiatement sous-jacent au plan ostéo-chondral; c'est le seul organe qui soit (et en point très limité) plus superficiel que le thymus. Suivant que la dissection a été plus ou moins soigneuse, ce ganglion reste attaché soit au plastron sternal, soit au thymus, auquel des tractus conjonctifs assez serrés le retiennent.

L'organe mis à nu se présente comme une masse relativement volumineuse, très facile à distinguer des tissus voisins par sa teinte rose, qui la différencie particulièrement de la graisse précordiale, blanche ou grisâtre. C'est une glande allongée verticalement et présentant une partie thoracique, de beaucoup la plus importante, et une partie cervicale plus grêle. Le thymus thoracique présente grossièrement la forme d'un tronc de cône aplati dans le sens antéro-postérieur, dont la grande base, inférieure, vient recouvrir la partie auriculaire du péricarde; la petite base répond au manubrium sternal. Les bords latéraux répondent aux plèvres recouvrant le bord antérieur des poumons; assez souvent, une mince lame pulmonaire recouvre une petite partie du bord droit; le bord gauche est, au contraire, toujours superficiel, immédiatement sous-costal.

Le thymus cervical se continue avec le thymus thora-

cique au niveau de l'extrémité supérieure du sternum; il existe là un léger étranglement ou isthme, et c'est précisément à ce niveau que vient se loger le ganglion auquel nous avons fait allusion plus haut, et que nous désignons sous le nom de ganglion pré-thymique. Au cou, le thymus se subdivise en deux languettes, l'une droite, l'autre gauche, qui s'appliquent de part et d'autre de la trachée, et s'arrêtent à quelque distance des corps thyroïdes. La division lobaire admise par Ghika n'est pas toujours aussi nette qu'il le dit; on peut, à la rigueur, considérer au cou chacune des languettes latérales comme un lobe, mais le thymus thoracique n'est généralement pas nettement divisé en un lobe droit et un lobe gauche comme le dit Ghika; souvent, il forme une masse compacte et sans scissure; parfois il existe une scissure horizontale, qui déterminerait plutôt un lobe supérieur et un lobe inférieur.

Ainsi constitué, le thymus occupe en hauteur la moitié inférieure du cou et les deux tiers supérieurs du thorax; pratiquement, sur l'animal pourvu de ses téguments, on peut dire que la plus grande partie de sa hauteur répond à celle de la ligne d'insertion des membres supérieurs sur le thorax; cette donnée, vérifiée soigneusement par nous, est celle qui nous a guidé chez l'animal vivant pour localiser topographiquement le thymus, et pouvoir diriger sur lui, à travers un orifice aussi étroit que possible, le faisceau de rayons X émanés de l'ampoule.

Ce qu'il faut retenir de ces notions sur la configuration macroscopique du thymus chez le chat, c'est que c'est un organe volumineux, occupant une portion considérable de la cavité thoracique et du cou. Il est difficile de donner

en chiffres ses dimensions et son poids, puisque ces mesures varient avec l'âge de l'animal; nous reviendrons, du reste, sur ce point à propos de l'évolution physiologique de l'organe. Mais pour fixer les idées, voici quelques exemples choisis dans notre collection :

Chat de 20 jours pesant 430 gr. : thymus, 3 gr. 02.

Chat de 3 mois pesant 1.260 gr. : thymus, 3 gr. 30.

Chat de 4 mois pesant 1.320 gr. : thymus, 4 gr. 80.

Comme on le voit, le poids du thymus augmente après la naissance sinon dans son rapport avec le poids du corps, du moins dans son chiffre absolu (voir plus loin, paragraphe V). Si nous prenons pour type le premier de ces trois exemples, nous voyons que le poids relatif de l'organe est de 7 gr. 55 par kilogramme d'animal; c'est un chiffre très supérieur à celui qui représente le poids relatif du cœur chez un homme adulte.

II. Architecture fine. — Une capsule fibreuse très mince entoure l'organe de toutes parts. Dans l'intérieur de cette capsule, des cloisons de tissu conjonctif lâche s'insinuent dans l'épaisseur de la glande pour circonscrire les éléments constitutifs de sa masse, les *lobules thymiques*. Un thymus résulte de l'assemblage d'une multitude de lobules, qui ont tous la même valeur et dont chacun représente un thymus en miniature avec toutes ses parties constituantes. Mais quelle est l'architecture générale de l'organe, comment les lobules sont-ils ordonnancés entre eux ?

Si l'on en croit les descriptions classiques, on doit parvenir, par une dissection fine, à individualiser les lobules les uns des autres, et constater alors que chacun d'eux est

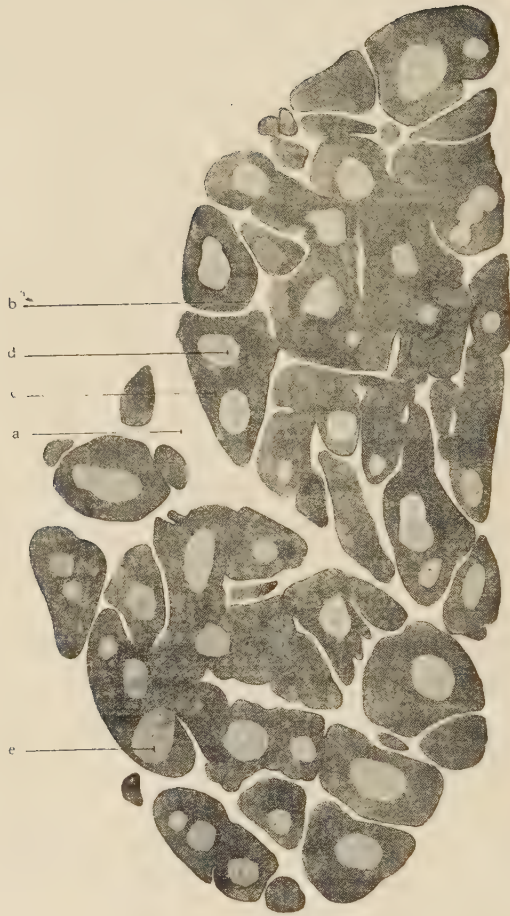


FIG. I

Thymus de chat normal (n° 65). Zenker. Hémalum-éosine. $G = 8$ diamètres $1/2$. Coupe transversale totale de l'organe, vue à la même échelle que les fig. III et XI.

Esquisse montrant l'étendue relative des diverses substances et la configuration du parenchyme avec ses nombreux ponts réunissant les divers lobules en une masse unique.

a, espace interlobulaire; *b*, espace interlobulaire; *c*, substance corticale; *d*, substance médullaire; *e*, corpuscules de Hassall.

rattaché par un de ses bords à un axe conjonctif central qui leur est commun; le thymus ainsi déroulé ressemble alors, suivant la comparaison habituelle, à une série de champignons enfilés à une ficelle. Cette description s'applique peut-être au thymus humain et à celui du veau. Mais nous pouvons affirmer que le thymus du chat n'est jamais constitué de la sorte; nous n'avons en effet jamais eu l'occasion de constater l'existence de ce tractus axial. Ce n'est pas à dire que les lobules doivent être considérés, comme complètement indépendants les uns des autres. Si l'on considère une coupe de thymus normal, on peut constater que, alors que certains lobules apparaissent circonscrits par du tissu conjonctif, d'autres présentent des ponts plus ou moins larges, les faisant communiquer avec leurs voisins; parfois, on se trouve en présence de figures tellement contournées, tellement tourmentées, résultant de l'assemblage de toute une série d'éléments ayant chacun la valeur d'un lobule et reliés entre eux par des anastomoses plus ou moins vastes de tissu parenchymateux (voir fig. 1), que l'on en vient à se demander si tous les lobules qui composent la glande ne sont pas, en définitive, soudés les uns aux autres, ne se continuent pas tous réciproquement, pour constituer une masse parenchymateuse de forme extraordinairement complexe, dans laquelle le tissu conjonctif ne ferait que s'enfoncer par places sous forme de cloisons incomplètes, sans délimiter jamais d'îlots entièrement indépendants. D'autres fois, en particulier lorsqu'on s'adresse à des thymus considérablement atrophies, le parenchyme se présente à l'œil nu sous forme de grains qui paraissent parfaitement isolés au sein du tissu conjonctif, et dont chacun représente un

lobule. Est-ce là l'image de ce qui existe à l'état normal, ou n'est-ce que le résultat d'une dégénérescence ayant transformé en tissu conjonctif certaines parties du parenchyme et, de la sorte, séparé secondairement ce qui se trouvait primitivement uni ? La question est en suspens. Le seul moyen de la trancher serait d'exécuter des coupes en séries qui permettraient de voir si tel lobule, complètement indépendant sur une coupe donnée, reste tel dans toute son étendue, ou bien donne naissance en quelque point au pont de substance parenchymateuse qui l'unira à ses voisins. Nous n'avons pas tenté cette recherche, la considérant comme étrangère au but de ce travail.

Nous inclinons volontiers, néanmoins, pour la théorie de la continuité entre tous les lobules. Cruchet penche nettement pour cette doctrine en ce qui concerne le thymus humain : « Les lobules, chez l'enfant, dit-il, ne sont jamais aussi isolés qu'on le croit les uns des autres; ils communiquent le plus souvent par une large anastomose non seulement conjonctive, mais glandulaire (1). »

Quoi qu'il en soit, on est obligé, pour la commodité de la description, de désigner sous le nom de *lobule* toute portion de parenchyme qui, *sur une coupe*, se trouve circonscrite de toutes parts par du tissu conjonctif; c'est de cette façon qu'il faudra interpréter ce mot dans nos descriptions. Les lobules ainsi compris ont, du reste, les dimensions et les formes les plus variées; le plus fréquemment, leur contour général est arrondi sur les cou-

(1) HAMMAR, dans un travail récent, dont nous n'avons pris connaissance qu'après la rédaction de ce chapitre, semble avoir établi par la méthode des coupes en série et des reconstitutions en cire, que chez l'homme le parenchyme thymique est *un*, et que la médullaire forme un tout *ininterrompu* pour chaque lobe thymique.

pes, mais la ligne qui les limite se trouve interrompue par des incisures légères produites par les ébauches de cloisonnement conjonctif intralobulaire dont nous parlerons dans un instant et qui donnent au lobule un aspect mûriforme.

III. Structure histologique.— Si l'on examine une coupe de thymus à l'œil nu, et avant même toute coloration, on peut constater que sa surface est composée d'une série de petites aires élémentaires, arrondies ou polygonales, dont les dimensions varient de 1/2 à 2 millimètres environ; chacune de ces petites surfaces est séparée des voisines par une très mince fente à peine appréciable à l'œil nu. Enfin, dans l'intérieur de chacune d'entre elles, on peut distinguer deux régions d'aspects très différents : une zone périphérique foncée et une zone centrale plus claire, encerclée de toutes parts par la première. Chacune de ces surfaces élémentaires est la coupe d'un lobule thymique, dont le contour est délimité par son tissu conjonctif péri-lobulaire, et dont le parenchyme se subdivise en deux zones bien distinctes, la substance corticale et la substance médullaire. Ces trois éléments, tissu conjonctif, substance corticale et substance médullaire, doivent donc successivement défiler sous l'objectif si l'on veut se faire une idée de la structure microscopique du thymus.

1° Tissu conjonctif interlobulaire.

Le thymus normal, lorsqu'on l'examine à l'époque de son complet épanouissement, c'est-à-dire, chez le chat, dans les six premiers mois de la vie extra-utérine, est pauvre en tissu conjonctif. Les lobules sont séparés les

uns des autres, au niveau de leurs plans-côtés, par des bandes extrêmement minces, où l'on ne parvient souvent à distinguer que la double ligne résultant de l'accolement des deux fines membranes anhistes qui revêtent chacun des lobules contigus; parfois, quelques épaisseurs de faisceaux conjonctifs viennent s'y adjoindre, mais toujours d'une façon très discrète. Au niveau des carrefours, l'espace interlobulaire s'élargit un peu; c'est en ces points que l'on trouve de préférence la coupe des vaisseaux interlobulaires, toujours revêtus d'un manchon conjonctif un peu plus considérable. Au sein de ces minces lames conjonctives, peu ou pas d'éléments cellulaires: les cellules migratrices sont exceptionnelles dans le tissu conjonctif du thymus normal. En somme, et c'est un point qu'il faut retenir pour apprécier l'énormité des modifications que nous aurons à décrire sur ce terrain, le tissu conjonctif interlobulaire est extrêmement réduit, très pauvre en graisse, très pauvre en cellules.

Lorsque l'encerclage connectif du lobule est réduit à son minimum, il se trouve constitué uniquement par une fine membrane continue, qui, sur la coupe, apparaît sous forme d'une ligne extrêmement délicate, à contour unique, appliquée très exactement contre les éléments cellulaires du lobule. Cette membrane est constante, quel que soit le point que l'on envisage: c'est la *basale* ou *vitrée* du lobule thymique. Les auteurs sont presque tous muets sur l'existence de cette membrane; certains d'entre eux l'ont vue et dessinée; et pourtant on ne la trouve décrite dans aucun des travaux d'ensemble concernant la structure du thymus; quelques auteurs y font allusion, aucun ne la décrit. Nous avons, en ce qui nous concerne, véri-

fié la présence constante de cette vitrée sur tous les thymus soumis à notre examen, et nous avons pu, grâce aux modifications apportées par l'irradiation röntgénienne à la structure du thymus, l'étudier très complètement. Nous reviendrons donc en détail sur sa description au chapitre VII.

2° Parenchyme thymique.

L'agencement cellulaire du parenchyme thymique est assez complexe, et il faut reconnaître que la plupart des descriptions classiques manquent quelque peu de clarté. Cela tient sans doute à ce que les auteurs, voulant être complets, ont cru bien faire d'entasser dans une étude générale du thymus la description de tous les éléments qui font partie de cet organe d'un bout à l'autre de la série animale; or, rien n'est divers comme le contenu du parenchyme thymique suivant les classes animales que l'on étudie. Ces sortes d'études synthétiques constituent ainsi une description compliquée à plaisir, et d'ailleurs inexacte, car, si chacune de ses parties s'applique à un thymus donné, son ensemble ne s'applique à aucun. Il est évident que, dans une étude comme celle que nous faisons, ayant trait au thymus des mammifères et du chat en particulier, nous n'aurions que faire de décrire les cellules myoïdes, par exemple, que l'on rencontre dans le thymus des reptiles et des poissons.

En fait, si l'on veut ne pas s'encombrer de détails inutiles, et éliminer tous les éléments qui n'entrent pas strictement dans le cadre de la description d'un thymus de mammifère normal, on peut arriver à une conception extrêmement simple du parenchyme thymique; et ce tissu

apparaît alors constitué simplement par deux ordres de cellules, agencées et modifiées de façons diverses : des cellules épithéliales et des cellules lymphoïdes.

Nous avons vu, tout à l'heure, comment, dans chaque lobule, on pouvait distinguer, par le simple examen à l'œil nu, une couronne périphérique de tissu dense circonscrivant une région centrale plus claire. Cette disposition s'affirme encore lorsqu'on vient à colorer la coupe au moyen d'un réactif nucléaire tel que l'hématéine : la substance corticale s'accuse alors en violet foncé, tandis que la médullaire se montre à peine teintée en mauve pâle. Si l'on examine alors la préparation à un grossissement moyen, on s'aperçoit que la différence de teinte entre les deux substances provient de ce que la première contient une quantité énorme de noyaux, tassés les uns contre les autres en une masse compacte, alors que dans la seconde, les noyaux sont beaucoup moins serrés et séparés par des intervalles appréciables de protoplasma non basophile. En réalité, les éléments qui composent les deux substances sont presque identiques; ce qui varie, c'est leur répartition et l'abondance prédominante soit des uns, surtout riches en chromatine, soit des autres, plus fournis en cytoplasma.

Le parenchyme thymique, aussi bien cortical que médullaire, est, en effet, constitué par deux composantes essentielles : 1° un réticulum circonscrivant des mailles plus ou moins fines; 2° des cellules contenues dans ces mailles. Il faut étudier ces deux éléments successivement dans l'une et l'autre des substances du lobule.

A. SUBSTANCE CORTICALE. — La zone corticale du lobule présente, à un fort grossissement, une étroite analogie avec la substance d'un follicule clos ganglionnaire ou intestinal; comme le tissu lymphoïde, elle apparaît constituée par une infinité de noyaux ronds qui sont presque au contact les uns des autres, et qui présentent tous les caractères des lymphocytes ganglionnaires. Un fait, cependant, établit une différence capitale entre ces deux tissus, c'est la nature de leur stroma de soutien, de leur réticulum.

a) *Réticulum*. — Pendant longtemps, les histologistes, se fondant sur l'apparente identité du thymus avec le tissu lymphoïde banal, crurent que le réticulum thymique était de nature conjonctive. C'est l'opinion soutenue par Schultze, Maurer, Ver Eecke, Nusbaum et Prymak, Testut.

Ghika écrit : « Le réticulum thymique est identique à celui de tous les tissus adénoïdes. » Il est vrai que quelques lignes plus loin, et sans s'expliquer sur cette contradiction, il convient que ce réticulum « n'est pas de nature conjonctive ». En effet, dès 1860, His, par le pinceautage, avait pu se rendre compte que le réticulum du thymus était cellulaire; Afanassiew fit la même constatation sur le thymus du fœtus humain en 1877. A l'heure actuelle, après les travaux de Stöhr, de Prenant, et surtout de Hammar, il est démontré que ce réticulum est composé de cellules étoilées, dont les prolongements délicats s'anastomosent avec ceux des cellules voisines, circonscrivant ainsi des logettes où viennent prendre place, par groupes plus ou moins nombreux, les petites cellules lymphoïdes que nous décrivons plus loin. Pratiquée-

ment, dans la substance corticale, ces cellules réticulaires ne sont pas visibles; l'abondance et le tassement des éléments lymphoïdes sont tels, que les prolongements protoplasmiques du réticulum sont complètement masqués.

Mais, ce que l'on distingue fort bien, ce sont les noyaux de ces cellules; leur aspect est caractéristique. Ce sont des noyaux clairs, vésiculeux, pauvres en chromatine; leur volume est le double ou le triple des noyaux lymphoïdes voisins; leur forme est généralement ovale, parfois un peu polygonale, ou tout à fait sphérique. On leur distingue toujours une membrane nucléaire très nette, et un gros nucléole paracentral d'où partent de rares et délicats filaments, supportant quelques grains de chromatine. Ces noyaux sont disséminés au milieu de la masse des petites cellules thymiques, parmi lesquelles ils font comme des taches plus claires.

Souvent, à l'extrême périphérie du lobule, existe une rangée assez régulière de ces noyaux, au niveau de laquelle les petites cellules sont plus clairsemées, rendant apparent en ce point le protoplasma des cellules réticulaires. Cette bordure marginale, *Randschicht* des auteurs allemands, serait constante chez le mouton d'après Prenant, qui la différencie même en une zone particulière, devant prendre rang dans la nomenclature au même titre que la médullaire et que la corticale. Chez le chat, la *Randschicht* n'est pas très nette normalement; elle devient, par contre, très apparente sur certains thymus en voie d'atrophie, comme nous aurons l'occasion de le signaler ultérieurement.

b) *Éléments inclus*. — Dans les mailles invisibles du

réticulum sont incluses les petites cellules lymphoïdes du thymus. Ces cellules sont de dimensions exiguës; leur cytoplasma est tellement réduit qu'on peut pratiquement le considérer comme nul; en réalité, on parvient, avec de très forts grossissements et des fixations parfaites, à apercevoir tout autour du noyau une très mince bande protoplasmique. C'est cette minceur extrême de la lame protoplasmique qui permet aux noyaux d'être presque au contact les uns des autres et de donner à la substance corticale l'aspect compact et foncé qui la caractérise. Ces noyaux sont sphériques; leur substance chromatique, très abondante et très dense, leur donne un aspect sombre, qui tranche avec l'apparence claire des noyaux du réticulum. Chacun d'eux présente une membrane nucléaire très nette, à l'intérieur de laquelle se distinguent en assez grand nombre des grains ou des croûtelles de chromatine réunis entre eux par des filaments assez serrés. Le diamètre moyen de ces noyaux est de 5 à 6 μ . On voit, par cette rapide description, que tout concorde pour identifier les cellules du thymus avec les lymphocytes qui remplissent les mailles du tissu réticulé dans les follicules clos ou dans la rate : même dimension, même richesse en chromatine, même agencement réciproque. Nombre d'auteurs ne discutent même pas l'identité de nature entre les unes et les autres, et désignent simplement sous le nom de lymphocytes les petites cellules du thymus. C'est pourtant là un des problèmes les plus controversés par les auteurs qui se sont occupés de la question; nous aurons nous-même à formuler ultérieurement une opinion sur la nature de ces cellules. Pour le moment, et pour ne rien préjuger, nous les désignerons sous l'ap-

pellation de *petites cellules thymiques*, la seule qui leur convienne avant que soit tranchée la question de leur nature et de leur origine.

Ajoutons, pour en finir avec la zone corticale, que c'est dans son épaisseur presque exclusivement que l'on trouve les figures de karyokinèses, dont l'abondance est d'autant plus grande qu'on se rapproche davantage de la périphérie. Flemming a montré que la prolifération cellulaire se faisait uniquement dans l'écorce du lobule, à l'inverse de ce qui se passe dans les follicules clos. Il n'existe pas, ici, de centres germinatifs, mais plutôt des couronnes germinatives.

B. SUBSTANCE MÉDULLAIRE. — L'étude de la substance médullaire nous sera singulièrement simplifiée par la description préalable de la corticale. Les éléments qui la composent sont, en effet, les mêmes, ainsi que nous l'avons dit plus haut, et leur agencement seul varie. En outre, dans cette zone existent des formations nouvelles sur lesquelles nous nous étendrons un peu plus longuement à la fin de ce paragraphe; ce sont les corpuscules de Hassall.

a) *Réticulum*. — Ici, le réticulum est nettement visible, même sans pinceautage. Les cellules qui le composent, moins comprimées que dans la corticale par les éléments inclus, peuvent s'épanouir un peu mieux; aussi, peut-on distinguer sans peine leurs prolongements protoplasmiques, leurs anastomoses, la couche cytoplasmique qui entoure leur noyau. En général, il s'agit d'éléments étoilés à prolongements assez grêles, à protoplasma spongieux.

Le noyau a toujours ses mêmes caractères : grand, ovalaire, vésiculeux, il contient constamment son gros nucléole très apparent et presque toujours unique. Les caractères de ce noyau sont d'une constance si remarquable, qu'ils permettent de déceler partout où il s'en trouve les cellules du stroma. Bien plus, grace aux caractères de ces noyaux, il est possible d'identifier d'une façon indubitable avec les cellules du réticulum, certains autres éléments que leur forme et leur volume semblaient devoir faire interpréter comme des cellules d'un autre ordre. Je m'explique : en certains points de la substance médullaire, et en particulier aux alentours des corpuscules de Hassall, se voient parfois des éléments volumineux, à protoplasma abondant et homogène, de forme généralement arrondie ou ovalaire. Ces éléments sont parfois isolés au milieu de la substance médullaire; d'autres fois, ils sont accouplés par groupes de deux ou de plusieurs; parfois enfin, ils constituent des traînées plus ou moins longues ou des amas assez étendus au sein du parenchyme médullaire. Ces éléments ont tous les caractères de cellules épithéliales; les auteurs les désignent sous le nom de cellules épithéliales ou épithélioïdes; leurs assemblages prennent, chez les auteurs allemands, les noms de *Epithelstränge* (Hammar), *Epithelsballen* (von Ebner), *Epithelinseln*, etc. Or. tous ces éléments, quels que soient leur forme, leur volume ou leur agencement, présentent le noyau vésiculaire, clair, à gros nucléole, des cellules du réticulum.

Ei si l'on y regarde de près, on peut constater que ces cellules ont toujours des connexions plus ou moins étroites, par contiguïté ou par anastomoses, avec les cellules

typiques du réticulum. *Ce sont des cellules réticulaires modifiées.* Nous verrons quelle est la destinée de ces cellules et leurs relations avec les corpuscules de Hassall.

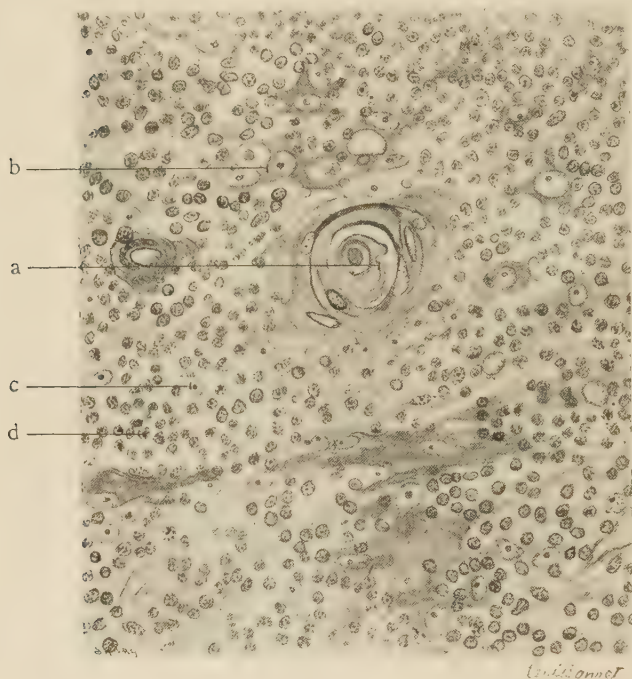


FIG. II

Thymus de chat (n° 65). Substance médullaire normale. *Zenker.*
Hématun-éosine. $G = 400$ diamètres.

a, corpuscule de Hassall; *b*, groupe de cellules du réticulum vieilles évoluant vers la formation d'un corpuscule de Hassall; *c*, noyau du réticulum normal; *d*, petites cellules thymiques

Ce qu'il faut retenir pour le moment, c'est que tous les éléments qui, dans le parenchyme thymique, se trouvent pourvus du noyau si caractéristique que nous avons décrit, doivent être considérés comme identiques quant à

leur nature et quant à leur origine. Toutes ces cellules *dérivent de l'ébauche thymique épithéliale* de l'embryon; le réticulum et tous ses dérivés sont des formations de nature épithéliale, vestiges du thymus embryonnaire qui, comme nous le dirons plus loin, n'est qu'une invagination de l'épithélium branchial.

b) *Eléments inclus.* — Ce sont sensiblement les mêmes que dans la substance corticale, et nous ne nous y attarderons pas, du moins pour le moment. Les petites cellules thymiques sont ici beaucoup moins serrées, beaucoup plus dispersées dans les mailles du réticulum; leurs rapports réciproques sont donc différents. Mais leurs caractères morphologiques sont les mêmes; c'est du moins la notion courante et c'est celle que nous adopterons provisoirement dans cet exposé rapide, où nos idées personnelles ne doivent pas prendre place. Nous verrons ultérieurement si l'identité entre les petites cellules de la médullaire et celles de la corticale doit être conservée; admettons-le pour l'instant.

Outre les cellules que nous venons de décrire et qui constituent, à quelque chose près, les seuls éléments que l'on rencontre dans le lobule, presque tous les auteurs mentionnent des cellules éosinophiles, des érythroblastes, des leucocytes polynucléaires, des grands mononucléaires, des plasmazellen, des cellules géantes, à un ou plusieurs noyaux, des cellules chromaffines, myoïdes; etc... Sans doute, ces éléments existent, mais nous pouvons affirmer qu'ils constituent des raretés à peu près négligeables chez les mammifères et nous les passons volontairement sous silence. Dans les espaces interlobulaires des thymus altérés expérimentalement ou pathologiquement, on peut trouver des espèces cellulaires extrêmement variées, parmi lesquelles pourraient prendre place certaines

catégories de cette nomenclature ; mais dans le parenchyme, c'est un fait exceptionnel. Et pourtant, les descriptions ne sont pas rares, où l'on trouve ces raretés mentionnées au même titre et avec le même luxe de détails que les petites cellules thymiques elles-mêmes.

c) *Corpuscules de Hassall*.— Nous arrivons maintenant à la description de ces formations si particulières, que Hassall décrivit le premier en 1846 sous le nom de corpuscules concentriques et qui, depuis cette époque, ont excité la curiosité de tant d'anatomistes, sans qu'une formule satisfaisante et définitive ait, jusqu'ici, pu être donnée touchant leur origine, leur nature, leur destinée et leurs fonctions. Nous ne voulons soulever ici aucun de ces problèmes, à la solution desquels nous avons tenté, dans nos recherches personnelles, d'apporter quelques éclaircissements; nous y reviendrons longuement en temps et lieu. Bornons-nous, dans cette étude descriptive, à montrer quel est l'aspect de ces corpuscules dans un thymus arrivé à l'apogée de son développement.

Chez le chat, les corpuscules de Hassall sont particulièrement nombreux et volumineux; c'est une ressemblance de plus avec le thymus humain. A un faible grossissement, on voit déjà la substance médullaire parsemée de formations généralement arrondies, qui se distinguent du tissu médullaire environnant par un aspect plus homogène et une colorabilité différente; les contours de ces formations sont en général bien définis, et de la sorte, les corpuscules de Hassall apparaissent comme des organes globuleux inclus en pleine substance médullaire. Sur la coupe d'un lobule de calibre moyen, on en compte généralement de deux à six ; ce nombre varie, bien entendu,

suivant la dimension du lobule, et aussi suivant le niveau de la coupe; ainsi une coupe qui n'aura intéressé la substance médullaire qu'à son extrême périphérie, ne contiendra généralement aucun de ces corpuscules, qui sont de préférence situés dans la région la plus centrale.

A un grossissement plus fort, voici quelle est l'allure la plus ordinaire de ces formations : autour d'une substance centrale souvent hyaline et amorphe, parfois plus ou moins chargée en débris nucléaires désagrégés ou même en noyaux non dégénérés, se trouvent situées quelques assises de cellules aplaties, enveloppant la masse centrale dans leur concavité, et présentant entre elles une disposition concentrique assez semblable à celle des feuilles charnues d'un bulbe d'oignon. Ces cellules périphériques sont elles-mêmes plus ou moins dégénérées; leurs contours sont flous; leurs noyaux sont souvent flétris, ou bien ont perdu la majeure partie de leur chromatine et apparaissent vides, avec une membrane nucléaire gondolée et interrompue par places; ces signes de dégénérescence présentent leur maximum au niveau des cellules les plus internes du corpuscule, lesquelles sont souvent privées de leurs noyaux, plus ou moins fusionnées entre elles et apparaissent frappées d'un commencement de dégénérescence hyaline qui les rapproche de la substance centrale. Les cellules périphériques ont, au contraire, souvent un noyau encore intact; et dans les cas favorables on peut constater que ce noyau revêt les caractères si tranchés des noyaux du réticulum.

C'est là la disposition que l'on constate le plus ordinairement dans les corpuscules de Hassall. Mais rien n'est variable comme la dimension, la forme, la disposition

histologique, la colorabilité de ces formations; et, à côté du type que nous venons de décrire, et qui constitue une moyenne, on pourrait en décrire une foule d'autres non moins légitimes.

Tout d'abord, il existe des corpuscules qui, au lieu d'être isolés au milieu du parenchyme médullaire, sont réunis en groupes de deux, trois, ou davantage, les cellules les plus périphériques de chacun d'eux se trouvant en contact avec celles des corpuscules voisins; ou réunies à elles par des cellules du type épithélial à gros noyau caractéristique; les figures ainsi déterminées ont un contour polycyclique; parfois les corpuscules accouplés sont en partie fusionnés et les substances hyalines centrales sont presque au contact les unes des autres. C'est à ces formations qu'on a donné le nom de *corpuscules de Hassall composés*.

La substance centrale est sujette à des variations considérables : ici, son volume est énorme; là, elle est punctiforme ou même complètement absente. Dans tel corpuscule, elle est complètement amorphe et hyaline; dans tel autre, elle se compose de lamelles concentriques ou disposées en tourbillon, contenant des noyaux dégénérés, des boules de chromatine, voire des cellules entières, globules blancs ou globules rouges (?); leur substance est tantôt colorable par les réactifs nucléaires, tantôt par les colorants protoplasmiques, généralement par les uns et les autres suivant le point examiné.

La variabilité n'est pas moins grande en ce qui concerne les cellules qui bordent le corpuscule; tantôt il n'existe qu'une ou deux rangées de cellules plates; tantôt on en voit cinq ou six. Ces cellules sont parfois bien dif-

férenciées, d'autres fois fusionnées sous forme de bandes circulaires ininterrompues. Les plus internes sont, ici, en contiguïté directe, parfois même en continuité avec la substance centrale; là, au contraire, une fente circulaire les en sépare, et, dans ce dernier cas, le corpuscule présente l'aspect d'un véritable kyste à paroi stratifiée, contenant une substance hyaline plus ou moins rétractée : on a affaire à un *corpuscule kystique*.

Enfin, il faut signaler, pour terminer, les relations qui existent entre les corpuscules de Hassall et les amas de cellules épithéliales dont nous avons fait mention en étudiant le réticulum. Très souvent, on voit ces amas ou ces traînées de cellules se continuer avec les éléments périphériques d'un corpuscule de Hassall; en d'autres points, lesdits amas n'ont aucune connexion avec les corpuscules, mais ils sont toujours situés dans la portion centrale de la zone médullaire, c'est-à-dire dans la région qui constitue le siège de prédilection du corps de Hassall. Enfin, parfois une cellule épithéliale isolée se présente avec des dimensions insolites; toute sa masse s'est hypertrophiée; son noyau vésiculeux s'est encore distendu et sa membrane nucléaire est prête à éclater; souvent le noyau a subi un commencement de dégénérescence. Ces cellules énormes ont quelquefois, dans leur protoplasma, une ébauche de striation concentrique; en tout cas, on ne peut s'empêcher, lorsqu'on considère la forme et le volume de ces éléments anormaux, leur situation centrale dans le lobule, l'état de dégénérescence de leur noyau, d'établir un rapprochement involontaire entre eux et les corpuscules de Hassall. Nombre d'auteurs ont, du reste, désigné ces formations sous le nom de corpuscules de Hassall unicellulaires (*einzellige Hassellkörperchen*).

Nous n'en dirons pas plus long ici sur ces relations entre le réticulum et les corpuscules concentriques, nous réservant d'y revenir et d'en tirer des conclusions. Mais il importait de faire, d'ores et déjà remarquer l'analogie et les connexions qui existent entre les corps de Hassall, les amas de cellules réticulaires et les éléments épithéliaux hypertrophiés que l'on rencontre dans la substance médullaire du lobule.

C. TISSU CONJONCTIF INTRALOBULAIRE. — Nous avons, jusqu'ici, considéré le lobule thymique comme composé d'une masse parenchymateuse incluse dans une enveloppe conjonctive fermée, à la manière d'une pilule enrobée dans son enveloppe de gluten ou de sucre. En réalité, le dispositif n'est pas aussi simple, et le tissu conjonctif pénètre par places dans l'intérieur du lobule.

Tout d'abord, il existe des cloisons incomplètes qui, émanées de l'enveloppe conjonctive périlobulaire, pénètrent le lobule dans une direction radiaire et subdivisent la substance corticale en un certain nombre de territoires distincts. Les auteurs classiques ont assimilé ces cloisons à celle que l'on rencontre dans le ganglion lymphatique, et sont partis de ce fait pour désigner sous le nom de *follicules thymiques* les compartiments délimités de la sorte. A notre sens, c'est donner beaucoup trop d'importance à ces cloisons, et c'est surtout différencier sous un nom particulier des formations qui n'ont aucune individualité. Les follicules clos du ganglion sont des organes parfaitement distincts, ayant chacun leur centre germinatif, leur vascularisation individuelle. Les pseudo-follicules thymiques n'ont, par eux-mêmes, aucune significa-

tion : ce sont tout simplement des morceaux de la substance corticale; en effet, les cloisons de refend ne pénètrent jamais assez profondément pour atteindre la substance médullaire; cette dernière est toujours d'une seule pièce dans toute l'étendue d'un lobule, et, par conséquent, il est inexact de dire, comme le veulent nombre d'auteurs, que le follicule représente à lui seul un lobule (et par conséquent un thymus) en miniature. Cette dénomination de follicule thymique doit donc, à notre avis, être abandonnée, et le lobule rester l'élément fondamental de la glande thymique. Si l'on veut absolument donner un nom à ces portions de parenchyme cortical, celui de *lobulins*, indiquant simplement qu'il s'agit d'un segment du lobule, nous paraît préférable; les cloisons incomplètes qui les délimitent s'appelleront alors cloisons interlobulinaires. D'ailleurs, ces cloisons sont très inconstantes; parfois ébauchées à peine sous forme de courtes pointes conjonctives festonnant légèrement le contour du lobule, elles manquent dans d'autres cas d'une façon totale, et nous pouvons dire que, chez le chat, leur présence n'est pas la règle.

A part ces cloisons, le tissu conjonctif pénètre le lobule avec les vaisseaux, et avec eux seulement (Renaut). Cette pénétration peut se résumer dans le fait suivant : lorsqu'un vaisseau venant de l'espace interlobulaire (artère, veine, capillaire) aborde le lobule, la basale se réfléchit autour de lui et lui fait un manchon qui l'accompagnera tout le long de son trajet intralobulaire. C'est cette mince lame conjonctive qui, à elle seule, constituera l'adventice du vaisseau et doublera sa paroi propre; c'est elle que nous verrons, dans les préparations, sous forme de fines

fibrilles colorées en rose vif par le picro-ponceau, en bleu intense par le Mallory, en vert par le vert lumière, et affectant au milieu des cellules du parenchyme des formes soit circulaires lorsque le vaisseau qu'elles accompagnent est coupé en travers, soit allongées lorsqu'il est coupé en long. C'est en cela que se résume, sur le thymus normal, le tissu conjonctif du lobule.

IV. Vaisseaux et nerfs. — Les *vaisseaux sanguins* du thymus sont, suivant les descriptions classiques, tributaires du système mammaire interne, et, accessoirement, des vaisseaux thyroïdiens inférieurs, péricardiques et diaphragmatiques supérieurs. Ces faits, constatés par les anatomistes sur le thymus des grands animaux, sont difficiles à vérifier sur le chat; nous les citons donc sans avoir pu les contrôler. Au point de vue microscopique, on voit les artères et les veines cheminer dans les espaces interlobulaires, et de préférence au niveau des carrefours; la disposition des veines par rapport aux artères est assez irrégulière. On voit fréquemment une artère isolée cheminer seule dans le tissu conjonctif; parfois, une ou deux veines satellites se trouvent à proximité; dans d'autres cas, plusieurs veines voisines cheminent sans qu'aucune artère les accompagne. Bref, la distribution n'est soumise à aucune règle fixe.

La même irrégularité existe quant à la vascularisation intralobulaire; les auteurs décrivent volontiers une artère lobulaire servant de pédicule au lobule et chargée d'assurer, à elle seule, l'irrigation du lobule tout entier. Cette conception, exacte sans doute pour une série d'organes glandulaires, nous paraît un peu schématique en ce qui

concerne le thymus. On voit fréquemment, en effet, sur la même coupe, un lobule abordé en divers points de sa périphérie par deux, trois artères venues des espaces interlobulaires, et il est manifeste en tout cas que de multiples artérioles ou capillaires artériels abordent la périphérie du lobule, provenant évidemment d'une capillarisation effectuée hors de lui. L'idée de l'artère lobulaire unique assurant l'irrigation intégrale du lobule nous semble donc erronée, du moins chez le chat.

Dans l'intérieur du lobule, les branches artérielles se résolvent en capillaires qui, pour les uns, vont dans la corticale former au niveau des pseudo-follicules des réseaux en rayons de roue, comme cela se passe au niveau des follicules ganglionnaires (Renaut, Ghika), pour les autres, constituent un réseau en couronne occupant la périphérie de la médullaire (Pigache et Worms). La dissemblance de ces deux manières de voir prouve assez que cette vascularisation n'est pas parfaitement connue, mais nos propres observations concordent assez avec cette dernière manière de voir. Ce qui est certain, c'est qu'on trouve peu de vaisseaux de calibre appréciable dans l'intérieur du lobule. Le réseau capillaire est, par contre, d'une extrême richesse et d'une extrême ténuité. Les capillaires n'ont guère que le diamètre nécessaire pour le passage d'une hématie, et il faut les colorations spéciales du tissu conjonctif mettant en évidence leur paroi connective, pour se rendre compte que les hématies ne sont pas libres dans le parenchyme; ce fait, mis en évidence par Pigache et Worms, a été fréquemment constaté par nous, et explique que, faute de colorations électives, bien des anatomistes aient admis la présence de globules rou-

ges libres dans le parenchyme thymique. Si l'on colore électivement la substance collagène par la méthode de Mallory par exemple, on voit, au contraire, un très riche lacis composé de fibrilles extrêmement ténues, qui constituent la paroi conjonctive des vaisseaux; c'est, comme nous l'avons dit, la seule forme sous laquelle le tissu conjonctif pénètre dans le lobule.

Le plus souvent, une mince ligne circulaire marque la périphérie d'un capillaire coupé en travers; cette ligne conjonctive n'est autre chose qu'une émanation de la basale du lobule, qui se réfléchit le long des vaisseaux pénétrants et les accompagne sur toute leur longueur. Assez fréquemment, la tunique conjonctive des vaisseaux est double; entre les deux tuniques existe un mince espace où l'on peut trouver des éléments cellulaires; c'est alors la tunique la plus externe qui représente le reflet de la basale. Ce double dispositif conjonctif serait constant chez les reptiles, d'après Dustin. Nous l'avons, pour notre part, constaté d'une façon très fréquente sur le thymus des mammifères et en particulier du chat.

Les *lymphatiques* constituent, d'après le professeur Renaut, un réseau riche et abondant. Les imprégnations au liquide osmio-picro-argentique montrent tout d'abord d'importants lymphatiques collecteurs cheminant dans les espaces interlobulaires sous forme de boyaux ou de trajets communicants. Dans l'intérieur du lobule, des sinus lymphatiques existent sous la capsule conjonctive, formant des trajets analogues aux sinus folliculaires des ganglions, mais beaucoup moins complets et beaucoup plus espacés que ces derniers : dans ces trajets, viennent s'ouvrir les lymphatiques afférents qui abordent le lobule

par sa périphérie. Enfin on retrouve l'endothélium caractéristique au sein de la substance médullaire, qui serait ainsi vaguement comparable au système des voies caveuses intraganglionnaires. De la sorte, le trajet de la lymphe suit un chemin analogue à celui qu'il affecte dans le ganglion : arrivée par la périphérie du lobule, itinéraire centripète, et issue par une voie de départ unique, prenant son origine dans la substance médullaire.

Pigache et Worms ne partagent pas cette manière de voir et font de la circulation lymphatique du thymus un système rudimentaire et sans importance, la circulation sanguine représentant, au contraire, la plus importante partie de la vascularisation thymique.

Les *nerfs* sont fort mal connus; on ne sait rien de leurs terminaisons intralobulaires. Quant à leurs origines, elles sont mises en évidence par l'expérience de Friedleben, qui a observé la dégénérescence des nerfs thymiques après extirpation des ganglions cervical inférieur et premier thoracique. Il s'agit donc de filets sympathiques qui, vraisemblablement, doivent suivre, comme à leur ordinaire, les ramifications artérielles.

V. Quelques mots sur l'évolution du thymus. — Nous ne pouvons terminer ce chapitre descriptif sans donner un aperçu de l'évolution du thymus au cours de la vie intra et extra-utérine. Des flots d'encre ont déjà coulé sur cette question, et nous n'aurions garde de rapporter en détail les résultats des investigations des divers auteurs. Quelques lignes suffiront à donner une idée des transformations si considérables que le thymus subit au cours de son existence, et qui font que les descriptions que nous ve-

nons de donner, vraies pour un thymus de nouveau-né, deviennent inapplicables à un thymus embryonnaire, adulte ou sénile.

I. DÉVELOPPEMENT. — Le thymus naît par une ébauche paire et symétrique, de l'épithélium entodermique de la troisième poche branchiale chez les mammifères. (Chez les autres vertébrés, la poche branchiale d'origine est des plus variables suivant les classes.) Ces bourgeons épithéliaux s'allongent, descendent parallèlement dans le thorax, et là se confondent en un organe impair. A ce moment, des ramifications successives en font une masse plus ou moins lobulée, composée de canaux à lumière très fine, bordés par un épithélium épais.

Le thymus est donc, pendant toute une période de son existence, un organe *purement épithélial*.

Cette ébauche épithéliale se transforme bientôt; à partir de la septième semaine, chez l'embryon humain, commence à s'effectuer le remaniement qui fera de l'organe épithélial une formation lymphoïde : les petites cellules commencent à apparaître au milieu des cellules primitives, qui s'écartent et se vacuolisent pour les recevoir. Pendant ce temps, la lumière des conduits primitifs se bouche et disparaît. Cette transformation lymphoïde s'effectue progressivement et sans aucun synchronisme entre les diverses régions de la glande. Si bien qu'on peut, sur un même thymus, apercevoir tous les stades de la transformation (Hammar, 1905, Bell, Dustin).

La question du mécanisme intime de ce remaniement est complexe et très discutée, et nous ne voulons même pas l'effleurer ici; nous y reviendrons au chapitre VII et

tâcherons de prendre position au milieu des trois théories de la *substitution*, de la *transformation* et de la *juxtaposition*, dont chacune compte des partisans résolus.

Un point sur lequel on est généralement d'accord, c'est que l'épithélium thymique primitif reste représenté sur le thymus définitif par les cellules du réticulum; et nous avons vu comment ces cellules reprennent parfois leurs caractères primitifs pour devenir les grandes cellules épithéliales ou corpuscules de Hassall unicellulaires.

Toujours est-il qu'au moment où l'embryon devient fœtus, le thymus présente un aspect très analogue à celui qu'il affectera après la naissance. Cependant, quelques points le différencient encore : 1° La substance corticale constitue à elle seule la presque totalité des lobules; ce n'est que plus tard que se développe la zone médullaire, laquelle, à la naissance, est encore fort réduite. 2° Les corpuscules de Hassall sont encore absents, et c'est à peine si l'on observe de très rares cellules épithéliales géantes au centre des lobules, apparaissant au premier coup d'œil comme des corpuscules de Hassall en miniature.

L'augmentation de la médullaire aux dépens de la corticale et l'apparition des corpuscules concentriques marquent la fin de la vie intra-utérine. Ghika n'a constaté l'apparition de ces derniers qu'assez longtemps après la naissance. Chez le chat comme chez l'homme, ils sont bien développés dès ce moment, mais restent petits pendant longtemps.

II. INVOLUTION. — Le thymus, organe transitoire, atteint son développement maximum pendant le premier

quart de la vie. C'est pendant cette période que son aspect répond à la description que nous en avons faite. Puis, au bout d'un certain temps, il entre en involution et s'atrophie. A quelle époque débute cette atrophie ?

Là encore, les opinions varient. Pendant longtemps on a cru que le développement complet du thymus correspondait à la naissance ou à une époque voisine de celle-ci; et c'est ainsi que cette glande passa pour avoir une fonction uniquement fœtale, et tomber ensuite en dégénérescence pour disparaître rapidement. Cooper pense qu'à l'âge de 12 ans chez l'homme, il ne reste plus trace du parenchyme thymique; Simon assigne à sa disparition totale l'âge de 8 à 12 ans. D'autres repoussent la disparition à un âge plus avancé, mais tout le monde s'accorde à admettre un début très précoce de l'involution, et une période plus ou moins tardive où l'organe n'existe absolument plus.

Hammar a eu le mérite de faire justice de cette opinion classique, que beaucoup acceptaient sans contrôle. Il a montré, tout d'abord, que le thymus reste en activité pendant toute la vie chez une série de vertébrés (reptiles). Il a prouvé ensuite que, dans les autres familles, le thymus, loin de s'atrophier après la naissance, continue à croître jusqu'à la puberté où il atteint son maximum de poids, sinon relatif, du moins absolu. C'est à la puberté seulement que l'involution débute, et elle ne va jamais jusqu'à l'atrophie complète; car quel que soit l'âge de l'individu examiné, on peut toujours trouver, au milieu du paquet graisseux représentant le thymus de jadis, quelques vestiges de parenchyme contenant de volumineux corpuscules de Hassall. Il suffit, pour faire cette consta-

tation, de ne s'adresser qu'à des individus bien portants; en effet, l'inanition, la maladie, d'autres causes encore, produisent une *involution accidentelle*, qui n'a rien à voir avec l'involution physiologique due à l'âge.

Nous avons constamment pu confirmer ces données de Hammar au cours de nos travaux; chez plusieurs chattes adultes ayant produit plusieurs portées de petits, nous avons trouvé des thymus volumineux, dans lesquels le parenchyme occupait encore une place considérable.

Il faut reconnaître que les travaux récents ratifient pleinement ces données (Soli, Sæderlund et Backman, Paton et Goodall, Ronconi et Squadrini).

L'involution du thymus est marquée par les phénomènes inverses de ceux qui ont accompagné la fin de son développement :

1° Augmentation de la substance médullaire aux dépens de la corticale qui, finalement, devient d'une extrême minceur, s'interrompt par places et laisse la médullaire venir par endroits au contact de la basale. Parfois un des stades de cette transformation est marqué par une évacuation de la corticale, qui perd ses petites cellules et finit par devenir aussi claire et même plus claire que la médullaire : cette modification, que nous avons notée dans l'involution rœntgénienne, a été également signalée par Lucien et Parisot dans l'involution par maladie chez les athrepsiques, sous le nom de *thymus inversi*.

2° Augmentation en nombre et en volume des corpuscules de Hassall. Ce processus se retrouve dans toutes les formes d'involution thymique : physiologique, accidentelle, pathologique ou expérimentale. Dans quelques cas, au contraire, ces corpuscules font presque totalement défaut.

3° Dilatation des espaces interlobulaires qui sont peu à peu envahis par la graisse et finissent par étouffer le parenchyme, réduit en fin de compte à de petits îlots clairsemés dans une masse adipeuse (thymus sénile). C'est ainsi que les auteurs anciens ont pu croire à la dégénérescence graisseuse totale du thymus involué.

Ce qui domine, dans le thymus en voie d'involution, c'est une extrême variabilité individuelle dans les aspects de l'organe. Il suffira de jeter un coup d'œil sur les quelques observations de thymus d'adultes qui terminent ce chapitre pour se rendre compte de ce fait. Sur les cinq pièces que nous avons examinées, il n'en est pas deux de semblables.

Voici maintenant, pour terminer ce chapitre d'anatomie normale, quelques observations microscopiques de thymus prélevés chez des chats de différents âges; leur description pourra servir de terme de comparaison pour la compréhension des modifications expérimentales ultérieurement décrites.

OBSERVATION I

Fœtus de chat de 57 millimètres (n° 34). — Thymus très net, que l'on peut disséquer aux ciseaux.

Examen microscopique. — Petits lobules (au nombre de 3 sur la coupe transversale) de forme peu compliquée, mais présentant déjà des incisures.

Les deux substances existent : médullaire très réduite, ne contenant aucun corpuscule de Hassall adulte, mais de très nombreuses formations épithélioïdes (cellules réticulaires vieilles, isolées ou groupées). Dans la corticale, outre les petites

cellules typiques, à noyau petit et dense, il y en a une foule d'autres allant par transition jusqu'aux cellules réticulaires typiques, et qu'on ne sait comment classer ; ces dernières se trouvent dans la couche marginale.

Dans les espaces conjonctifs, nombreux lymphocytes. Nombreux lymphatiques contenant des lymphocytes caractéristiques tous semblables et tous du type petit. Pas de cellules à protoplasma éosinophile.

OBSERVATION II

Chats nouveau-nés (n^{os} 5 a et 5 b). — Deux chats de la même portée sacrifiés le 7 mars 1910, âgés de deux jours. — Thymus volumineux, non pesés.

Examen microscopique. — Chez les deux chats, aspect identique. Les deux zones sont très distinctes, mais la corticale est très mince ; la médullaire, vaste, contient de gros c. de II. (1).

Espaces conjonctifs très minces, contenant d'assez nombreux leucocytes (mono et polynucléaires).

OBSERVATION III

Chat de trois semaines n^o 7 (I/2) (2). — Thymus volumineux, consistant, rosé ; environ quatre fois plus gros que le thymus du chat de deux jours. Poids : 3 gr. 02.

Examen microscopique. — Lobules ronds ou polyédriques à angles arrondis, de tailles variables. Tous les lobules sont au contact les uns des autres, séparés seulement par des cloisons conjonctives extrêmement minces. Ça et là, ces cloisons s'élargissent légèrement pour loger des vaisseaux et de tout

(1) Dans nos comptes rendus, nous emploierons fréquemment les abréviations : c. de II. (corpuscule de Hassall) et p. c. t. (petites cellules thymiques).

(2) Voir l'explication de ces chiffres page 83.

petits lobules graisseux. En un point marginal, on trouve un peloton adipeux dont beaucoup d'éléments sont jeunes (cellules riches en protoplasma grenu et plurivacuolaire).

Lobules : corticale très développée, très riche en p. c. t. Médullaire relativement peu étendue. Quelques c. de H. très nets dans la médullaire et à sa limite.

D'assez nombreuses p. c. t., tant dans la corticale que dans la médullaire, ont des noyaux en bissac (amiboïsme ou division directe).

OBSERVATION IV

Chat de trois mois (n° 59). — Poids : 1260 gr. — Thymus gros, rose, ferme. — Poids : 3 gr. 30.

Examen microscopique. — Parenchyme normal. Ilots médullaires exclusivement centraux. C. de H. assez gros. Mitoses peu abondantes. Très peu de leucocytes migrants dans le parenchyme.

Tissu conjonctif. Quelques très rares cellules éosinophiles dans les grands espaces, autour des vaisseaux, donc loin du parenchyme. Graisse assez abondante dans les carrefours. Pas d'éléments lympho-myéloïdes.

OBSERVATION V

Chat de quatre mois, n° 65 (XI/4). — A été malade deux mois auparavant, mais très bien portant depuis longtemps au moment du sacrifice. Poids : 1320 gr. — Thymus très gros, ferme et rose. Poids : 4 gr. 80.

Examen microscopique. — Aspect absolument classique ; les ilots médullaires sont exclusivement centraux. C. de H. assez nombreux, mais petits. Nombreux c. de H. monocellulaires.

Tissu conjonctif. Peu d'éléments migrants. Quelques cellules éosinophiles peu nombreuses.

OBSERVATION VI

Jeune chatte gravide (n° 60). — Poids : 2590 gr. — Age : 13 à 14 mois. — On trouve à l'autopsie 4 petits embryons de 3 à 4 semaines environ. — Thymus inclus dans une masse grasseuse dont il est difficile de le distinguer ; pesée exacte impossible.

Examen microscopique. — Thymus compact, ressemblant absolument à un thymus de très jeune animal. Espaces conjonctifs étroits, contenant très peu de graisse.

Les deux zones existent, normales, sauf que la médullaire arrive parfois à la périphérie.

C. de H. normaux.

Très peu de mitoses.

OBSERVATION VII

Chatte adulte (n° 71) ayant fourni plusieurs portées de petits. — Thymus plongé dans une volumineuse masse grasseuse ; pesée exacte impossible.

Examen microscopique. — Se rapproche beaucoup du thymus jeune. Très gros lobules, de même forme que chez le jeune.

Espaces interlobulaires plus larges et occupés par de la graisse adulte.

La structure des lobules est la même que chez le jeune. Très petits et très rares c. de H., surtout monocellulaires. Souvent la médullaire, traversant la couronne corticale, vient au contact de la périphérie.

Corticale absolument normale.

Surface du lobule régulière. Dans quelques espaces conjonctifs, infiltration cellulaire.

OBSERVATION VIII

Chatte adulte gravide (n° 35). — Thymus très développé, environné de graisse dont on le distingue difficilement, ce qui rend la pesée illusoire, et par conséquent inutile.

Examen microscopique. — Lobules très gros, paraissant se continuer les uns les autres par des ponts, de sorte que tout paraît se tenir.

Espaces conjonctifs étroits et chargés partout de lobules adipeux adultes. Très nombreuses fentes lymphatiques. Nombreuses cellules libres parmi lesquelles : cellules rondes à protoplasma éosinophile ; lymphocytes ; myélocytes neutrophiles.

Parenchyme constitué par ses deux substances bien distinctes, mais dont la distribution est très irrégulière ; souvent la médullaire arrive au contact de la basale, même sur de vastes étendues ; ailleurs, îlots de substance corticale environnés de substance médullaire.

A part ces particularités de distribution, dans lesquelles on voit surtout une exagération de la médullaire, les deux substances ont chacune leur structure normale.

Nombreux et gros corpuscules de Hassall.

Pas de mitoses.

OBSERVATION IX

Chatte adulte (n° 56), ayant fourni plusieurs portées. — Sacrifiée en pleine lactation. — Thymus très net, volumineux, mais environné de graisse. — Pesée exacte impossible.

Examen microscopique. — Architecture très différente de celle qu'on trouve chez l'animal jeune.

Parenchyme disposé sous forme d'îlots de formes très irrégulières, généralement hérissés de prolongements épineux qui vont à une certaine distance dans le tissu adipeux et peuvent se subdiviser.

Pas trace de membrane basale. Ces îlots sont séparés par du

tissu adipeux adulte, qui vient au contact du parenchyme sans interpositoin de tissu conjonctif lâche.

Le parenchyme diffère de la structure normale en ce qu'il n'y a aucune distinction entre une corticale et une médullaire. Très peu de c. de H. ; quelques-uns typiques cependant. On distingue les deux sortes de cellules : cellules réticulaires bien nettes, et p. c. t. plus ou moins serrées, à noyau arrondi ou polymorphe. Nombreux capillaires.

OBSERVATION X

Chatte adulte (n° 32) sacrifiée le 22 février 1911, après avoir présenté pendant deux jours une abondante salivation (sans hydrophobie). — Thymus volumineux, mais environné de graisse. — Pesée exacte impossible.

Examen microscopique. — Ce qui domine, c'est une extrême irrégularité dans la distribution relative des substances ; la médullaire touche souvent à la périphérie.

Tous les interstices, très larges, sont occupés par du tissu adipeux adulte. A son contact le parenchyme se festonne, comme si la forme arrondie des vésicules adipeuses contiguës s'imprimait sur lui en le creusant.

A part cela, structure normale dans chaque substance.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DES RECHERCHES ET DES PRINCIPAUX RÉSULTATS RELATIFS A L'ACTION DES RAYONS X SUR LE THYMUS

C'est à Heineke que revient le mérite d'avoir le premier, en 1903-1904, étudié les phénomènes histologiques consécutifs à l'irradiation röntgénienne des animaux. A sa suite, une foule d'expérimentateurs firent des recherches sur les effets déterminés dans tel organe, dans tel tissu en particulier, par les rayons X; de ces recherches résultèrent les premiers essais de radiothérapie.

Or, dès les premières expériences tentées dans cette voie, un fait apparut avec une extrême netteté : c'est que, parmi les tissus modifiés par l'irradiation, le premier touché et le plus intensément bouleversé était le tissu lymphoïde.

I. Recherches de Heineke. — Heineke, ayant irradié en totalité un nombre considérable d'animaux (exactement 130), constata à l'autopsie que seuls les organes lymphoïdes présentaient des lésions. En réalité, il était prématuré de faire de pareilles conclusions, puisqu'il fut démontré par la suite que les rayons de Röntgen faisaient sentir leurs effets destructeurs sur une foule d'organes

glandulaires : testicule, ovaire, thyroïde. Mais il n'en restait pas moins vrai que le tissu lymphoïde réagissait d'une manière particulièrement intense à l'irradiation röntgénienne. Voici quelles étaient les modifications que Heineke avait constatées :

Deux heures après l'irradiation, on trouve dans les corpuscules de Malpighi de la rate, dans les ganglions et dans les follicules clos de l'intestin, des sphères de chromatine plus ou moins fines, disséminées irrégulièrement, et représentant les noyaux des lymphocytes en voie de pycnose. Deux heures plus tard, tous ces débris nucléaires apparaissent phagocytés par d'énormes cellules qui en sont bourrées. Au bout de vingt-quatre à trente-six heures, ces phagocytes ont disparu avec leur contenu chromatique, et le tissu se trouve alors dépeuplé plus ou moins complètement de ses éléments primitifs. Puis, survient une régénération assez rapide qui fait que, huit à quinze jours après l'irradiation, le tissu a repris sa structure première. Ce processus de pycnose, de phagocytose, puis de régénération s'observe avec quelques variantes dans tous les organes lymphoïdes quels qu'ils soient et quelle que soit l'intensité de l'irradiation. Les irradiations de Heineke, dont l'intensité ne fut mesurée que par le temps d'exposition, les dimensions de l'inducteur et la distance de l'anticathode à la peau, furent pratiquées sans filtre, sur l'animal tout entier, et durèrent de deux à vingt-sept heures ! Or, les séances les plus faibles suffirent à produire la fragmentation des noyaux; les doses intensives et même mortelles n'empêchèrent par la régénération d'être complète en quatre à six semaines.

Parmi les organes lymphoïdes ainsi étudiés, Heineke

n'oublia pas le thymus. A la vérité, une seule de ses expériences fut consacrée à cet organe, mais elle fut suffisante pour montrer que le processus y suivait une marche identique. Sur les thymus de trois chats de six semaines irradiés pendant cinq heures à une distance de 20 centimètres, la fragmentation des noyaux fut observée au bout de cinq heures; l'arrivée des gros phagocytes au bout de neuf heures. Au bout de vingt-six heures, il restait encore, au sein du parenchyme, des lymphocytes intacts : les modifications apparaissaient donc plus lentes que dans la rate et les ganglions. Les résultats éloignés ne furent pas recherchés au point de vue de l'éventualité d'une régénération.

Ainsi, ces premières recherches montraient :

1° Que, à la suite de la röntgénisation, le tissu lymphoïde se dépeuplait de ses lymphocytes par un phénomène de pycnose suivi de phagocytose, puis se régénérait au bout d'un certain temps;

2° Que le thymus ne faisait pas exception à cette règle, mais que le processus de désintégration était plus lent chez lui que dans les autres organes lymphoïdes.

Il convient de rendre hommage à Heineke qui, dès ces premières recherches, aperçut le parti que l'on pourrait tirer de ces propriétés des rayons X dans le traitement des leucémies, des lymphomes et aussi de l'*hypertrophie du thymus*.

Après lui, les auteurs qui s'occupèrent de la röntgénisation des ganglions et de la rate, tant au point de vue expérimental qu'au point de vue thérapeutique, furent légion, et nous n'avons pas à rapporter ici leurs travaux.

En ce qui concerne l'irradiation du thymus, seul or-

gane qui doive nous intéresser désormais, les recherches ultérieures se résument dans deux publications : l'une de Rudberg (d'Upsala), datant de 1907, l'autre d'Aubertin et Bordet, parue en 1909. Ces deux travaux sont très inégaux comme importance. Aubertin et Bordet n'apportent qu'un nombre restreint d'expériences et leurs observations ne présentent pas toute la précision désirable. Le principal grief qu'on peut faire à ces deux auteurs est, du reste, d'avoir complètement ignoré le travail de Rudberg, antérieur cependant au leur de deux années. Guidés par ces recherches antérieures, ils auraient pu ajouter quelque chose de nouveau à la question, grâce aux moyens techniques excellents dont ils disposaient; car la technique radiologique avait eu le temps de faire des progrès entre 1907 et 1909. Malheureusement, croyant aborder la question pour la première fois, ils ont opéré sans méthode précise, sans savoir exactement quel était le but à poursuivre, et leurs constatations, intéressantes sans doute, ne faisaient que confirmer et répéter une faible partie de celles de l'auteur suédois, dont les expériences avaient été beaucoup plus nombreuses et plus méthodiques.

II. Expériences d'Aubertin et Bordet. — Voici, rapidement exposés, les résultats d'Aubertin et Bordet : deux chats et un lapin sont irradiés au niveau de la région sterno-costale, le reste du corps étant protégé par du plomb; un des chats reçoit, en deux jours, deux séances d'irradiation, l'une de 6 H, l'autre de 12 H, et on le sacrifie aussitôt après la deuxième; l'autre chat, ainsi que le lapin, reçoivent chacun dix séances quotidiennes de

10 H environ et sont sacrifiés le onzième jour. Un troisième chat et un second lapin servent de témoins. L'examen des thymus ainsi soumis à des roëntgénisations successives montrent les faits suivants :

1° Dans les heures qui suivent la séance, les lymphocytes s'altèrent, leur noyau se fragmente en débris nécrotiques. Ces débris apparaissent ensuite, soit libres, soit inclus dans de grandes cellules à noyau pâle, à protoplasma étendu, que les auteurs interprètent comme des leucocytes ou comme des cellules endothéliales, sans se rendre compte de leur nature exacte. Ces grandes cellules sont, suivant eux, incluses dans les mailles du réticulum. En réalité, nous verrons, avec Rudberg, et nous montrerons nous-même, qu'il s'agit là tout simplement des cellules propres du réticulum, hypertrophiées et faisant fonction de macrophages.

2° Les corpuscules de Hassall augmentent de volume dans des proportions considérables, et leur masse centrale se charge de débris chromatiques paraissant provenir de la nécrose des noyaux lymphocytaires.

3° Le parenchyme thymique se transforme en fin de compte en un tissu épithélioïde, dont les éléments, prenant la place des lymphocytes disparus, *sont probablement des cellules conjonctives indifférenciées*. Du côté central, ces cellules conjonctives se continuent avec les cellules les plus externes des corpuscules de Hassall; du côté périphérique, elles se transforment en cellules fusiformes du tissu conjonctif vulgaire, et ainsi s'édifie la cicatrice fibreuse qui remplace la partie périphérique du lobule détruit.

La transformation du parenchyme thymique apparaît

ainsi comme une « *métaplasie* du tissu thymique en tissu conjonctif indifférencié, qui, ensuite, évolue pour son compte, non en tissu lymphoïde, mais en tissu fibreux ».

De régénération possible, il n'en est, bien entendu, pas question.

Ces constatations d'Aubertin et Bordet se rapprochent incontestablement de celles de Rudberg et des nôtres. Mais nous verrons comment plusieurs critiques peuvent être adressées à ces auteurs, au point de vue de leur technique d'abord, et surtout au point de vue de l'interprétation évidemment erronée de leurs résultats : les macrophages, pas plus que les cellules épithélioïdes du parenchyme transformé, ne sont des éléments étrangers au thymus et immigrés du dehors; ces cellules ne sont pas davantage susceptibles d'édifier à la périphérie du lobule le tissu fibreux qui l'étouffera. Tous ces faits doivent être interprétés de façon très différente, et Rudberg, dans son important mémoire, en donne une explication beaucoup plus rationnelle.

III. Recherches de Rudberg. — L'école suédoise, avec Hammar et ses élèves, semble s'être fait une spécialité de l'étude du thymus. A côté des multiples travaux originaux et de l'importante revue générale qui furent publiés par le maître, on trouve dans la littérature de ces dernières années plusieurs importantes études sur les diverses formes de l'involution du thymus, toutes émanées des laboratoires d'Upsala. Söderlund et Backmann étudient l'involution physiologique due à l'âge; Jonson consacre ses recherches à l'involution consécutive au jeûne; Rudberg, enfin, publie son étude sur l'involution röntgé-

nienne. Ce dernier travail, que nous allons maintenant analyser, comporte une série d'expériences portant sur quarante animaux environ, sans compter les témoins.

L'animal choisi est le lapin; chaque expérience ou série se rapporte à une seule et même portée de lapins, comprenant des animaux irradiés et des témoins. Pour chaque série, les animaux traités ont été irradiés *simultanément*, attachés les uns à côté des autres sur une même planche, et généralement sans aucune protection; de la sorte, il ne s'agit pas à proprement parler de l'irradiation du thymus, mais bien d'une irradiation générale du corps tout entier; d'autre part, l'intensité de la séance pour les divers individus d'une série est notablement différente, puisque la distance séparant l'animal de la source anticathodique est forcément variable pour chacun d'eux. De ces deux causes d'erreur, la première fut écartée dans trois des expériences, où la région thymique seule fut exposée aux rayons à travers l'orifice d'une lame de plomb. Pour toutes les expériences sauf une, l'irradiation fut unique pour chaque animal.

Les expériences de Rudberg se divisent en deux parties : 1° étude de l'involution du thymus après irradiation; 2° étude de la régénération qui suit cette involution.

1° INVOLUTION. — Une irradiation de cinq heures (car le temps d'exposition et la distance approximative de la peau à l'anticathode sont les seules mesures déterminées par l'auteur), provoque, chez un lapin de un à deux mois, une diminution progressive du poids du corps aboutissant à la mort en quelques semaines. L'organe le plus fortement influencé est le thymus. Déjà, en deux jours,

son poids est tombé à moins du tiers, et au bout de cinq jours à moins du dixième de celui du thymus normal.

Cette involution thymique résulte d'une destruction pycnotique des lymphocytes, qui est en plein cours déjà trois heures et demie après le début de l'irradiation. On voit le noyau des lymphocytes se transformer en une boule de chromatine homogène, laquelle se fragmente peu à peu en débris chromatiques de dimensions variées. La mort de ces noyaux se fait par plages, en même temps dans la médullaire et dans la corticale; on trouve d'abord entre les éléments dégénérés, des lymphocytes intacts; puis leur nombre diminue, et, au bout de seize heures, on n'en trouve plus aucun; dans la médullaire, la disparition totale des lymphocytes sains a lieu plus tôt (à partir de cinq heures et demie).

D'abord ces débris chromatiques sont libres dans les mailles du réticulum; mais, un peu plus tard, on les aperçoit inclus dans les *cellules du réticulum*, qui prennent les propriétés de phagocytes. (Comparer cette interprétation si simple à celle d'Aubertin et Bordet, qui font intervenir des phagocytes immigrés du dehors.) A mesure que ces macrophages augmentent en nombre et en taille, ils perdent leurs connexions avec les cellules voisines et restent libres dans une lacune de réticulum sous forme de grosses cellules sphériques bourrées de grains.

Bientôt les grains phagocytés perdent leur propriété basophile, pâlisent, leurs contours deviennent flous, et ils finissent par disparaître dans un processus de digestion intracellulaire. Souvent, les macrophages, bourrés de débris chromatiques, se trouvent situés par groupes nombreux dans des lacunes du parenchyme où ils sont

libres de toute connexion. Ce sont alors de véritables séquestres inclus dans des cavités kystiformes. Ces phagocytes ne semblent pas être repris ensuite par la circulation. Ils restent sur place, sous forme de cellules fusiformes ou polygonales. Au bout de cinq jours, la digestion intracellulaire est terminée et on ne trouve plus aucun débris chromatique ni dans le parenchyme ni dans les kystes à séquestres.

Ce processus s'effectue du centre du lobule à la périphérie, débutant par la médullaire et se terminant dans la portion extrême de la corticale.

La première phase de l'involution, caractérisée par la disparition des cellules rondes, se termine ainsi, et dès lors le thymus, privé totalement de ses lymphocytes, se trouve constitué uniquement par les cellules du réticulum, et revêt une structure épithéliale.

Rudberg admet donc qu'à un moment donné toutes les petites cellules thymiques sans exception ont disparu du lobule; il n'existe aucune différence entre ces diverses cellules en ce qui concerne leur fragilité: toutes montrent, vis-à-vis des rayons X, la même susceptibilité que tous les lymphocytes de l'économie, et l'auteur en tire un argument de plus pour les identifier avec ces derniers.

Lorsque la liquidation des lymphocytes est achevée, le thymus continue à diminuer de poids: c'est que le réticulum, à son tour, est frappé par la dégénérescence; ce fait marque la deuxième phase de l'involution.

Ici, c'est par la périphérie que le phénomène débute. Les cellules épithéliales du réticulum se gonflent, deviennent sphériques et comme hydropiques; leur noyau pâlit, se flétrit, sa chromatine devient de plus en plus réduite;

enfin, la cellule finit par disparaître, laissant à sa place une lacune dans le parenchyme. Le réticulum n'est pas frappé tout entier; sa partie médullaire est la plus résistante et reste généralement indemne. A mesure que la disparition des cellules réticulaires fait un vide dans le parenchyme, les autres cellules se resserrent, et ainsi les lobules se ratatinent progressivement, laissant entre eux des espaces de plus en plus grands, occupés par le tissu conjonctif interlobulaire.

Les corpuscules de Hassall se montrent la plupart du temps intacts; après un amoindrissement notable du parenchyme, leur nombre paraît accru, mais ce n'est là qu'une apparence. Dans le stade ultime, ils subissent une importante transformation hyaline. Il est à noter que Rudberg ne fait pas particulièrement mention d'une hypertrophie de ces formations au cours de l'involution rœntgénienne, hypertrophie qui fut constatée par Aubertin et Bordet, et sur laquelle nous insisterons nous-même longuement.

2° RÉGÉNÉRATION. — Le processus de désintégration est complet au dixième jour après l'irradiation, souvent même avant. Alors débute, lorsque la survie de l'animal est suffisante, un processus inverse aboutissant à la régénération de l'organe.

La principale difficulté pour cette série d'expériences consiste dans la nécessité d'obtenir des survies suffisantes, tout en employant des doses de rayons assez fortes pour produire une involution thymique complète. Rudberg, irradiant ses animaux à nu, et leur imposant des séances d'irradiation de plusieurs heures, voyait constamment ses

animaux mourir des suites de leur traitement avant la période de la régénération. Aussi, pour parer à cet inconvénient, imagina-t-il de combiner dans une de ses séries les effets des rayons X avec ceux d'une inanition relative; de la sorte, la dose de rayons nécessaire était moindre, et les chances de mort spontanée diminuées d'autant.

Voici quelles furent ses conclusions pour cette deuxième partie : lorsque la röntgénisation a été modérée, et qu'il reste dans le parenchyme une certaine quantité d'éléments intacts des deux ordres, c'est aux dépens de ces cellules survivantes que se produit la prolifération nouvelle.

Si l'irradiation a été intense, le phénomène est plus complexe. Le nouveau réticulum se formera aux dépens des cellules réticulaires restées indemnes dans la médullaire, car il y en a toujours. Quant aux lymphocytes, dont il ne reste plus trace (?), leur réapparition se ferait par immigration. On peut admettre qu'ils proviennent des ganglions voisins qui, comme l'a montré Heineke, et comme l'a confirmé Rudberg, subissent une involution et une régénération beaucoup plus rapides que le thymus, et peuvent être revenus à la normale dès le troisième jour qui suit l'irradiation. C'est par la voie des vaisseaux lymphatiques que les lymphocytes viennent repeupler le thymus; on ne trouve, en effet, aucune figure permettant de penser à une immigration par les vaisseaux sanguins. Ainsi réinstallés dans le thymus, les lymphocytes nouveaux venus en produisent d'autres par mitose et ainsi se parachève la régénération. Celle-ci débute par la zone médullaire et suit un chemin centrifuge jusqu'à la périphérie du lobule.

Entre le quinzième et le vingtième jour, la régénération paraît complète.

Telles sont, rapidement résumées, les conclusions des recherches de Rudberg. On pourra voir, en rapportant à ce bref compte rendu nos expériences personnelles, que, sur une foule de points, nous sommes arrivé à des conclusions tout à fait confirmatives.

Il faut mentionner, pour être complet, un récent mémoire de Béclère et Pigache (1911), qui auraient vu les corpuscules de Hassall disparaître par vacuolisation progressive sous l'influence des rayons X; en fin de compte, on trouverait un espace complètement vide et nettement limité par des cellules concentriques, à la place occupée naguère par le corpuscule. La figure qui accompagne cette description ressemble singulièrement à celle que nous ont donnée les corpuscules de Hassall devenus kystiques, lorsque leur contenu avait été énucléé artificiellement par les opérations de la coupe.

IV. Radiothérapie du thymus en clinique humaine. — Heineke avait déjà posé, en 1904, l'indication de la radiothérapie dans les cas d'hypertrophie du thymus. Aubertin et Bordet y pensèrent également à la suite de leurs recherches. Mais, en somme, aucun d'eux ne tenta l'expérience et, lorsque au début de 1911, à la suite de nos travaux personnels, nous engageâmes M. Weill et M. Péhu à essayer cette thérapeutique sur leurs malades, nous ne connaissions aucune observation antérieure où ce traitement ait été employé. Ce n'est que récemment, que nos recherches bibliographiques nous révélèrent l'existence de deux observations antérieures, où la roentgénisation

ait été appliquée à l'hypertrophie thymique avec succès manifeste. Ces cas ont été publiés aux Etats-Unis : celui de Friedlander en 1907, celui de Myers en 1908.

Nous rapporterons ces observations en détail en même temps que les nôtres.

Il faut ajouter à ces deux cas une troisième observation sur laquelle les détails manquent et qui est rapportée dans la thèse de Pierrugues (novembre 1909); on y signale simplement que deux séances de radiothérapie semblent avoir fait diminuer l'ombre radioscopique du thymus et amélioré l'état fonctionnel. L'absence de toute indication de doses enlève à cette observation l'intérêt qu'elle pourrait présenter.

Dans ces trois observations, la radiothérapie fut tentée au petit bonheur, sans aucune expérience préalable, et sur le simple souvenir des recherches de Heineke sur la roentgénisation des organes lymphoïdes.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

I. — Plan. Technique radiologique, expérimentale et histologique.

Les expériences d'Aubertin et Bordet, et surtout celles, plus nombreuses et plus complètes de Rudberg, avaient donné des résultats déjà fort intéressants par eux-mêmes. Il était acquis, à la suite de ces travaux, que les rayons de Röntgen exerçaient sur le thymus une action des plus intenses, se manifestant essentiellement par une destruction plus ou moins complète des petites cellules thymiques et une hypertrophie concomitante de tous les éléments épithéliaux : cellules réticulaires et corpuscules de Hassall. En outre, Rudberg avait montré que la régénération des éléments disparus était un fait constant, et qu'il suffisait d'attendre un laps de temps suffisant après l'irradiation pour assister à une reconstitution intégrale de l'organe. Ces données, en tant que faits nouveaux et observations originales, avaient une valeur incontestable et présentaient un intérêt de tout premier ordre : elles étaient cependant insuffisantes ; insuffisantes à cause des nombreuses imperfections du manuel opératoire employé par ces auteurs ; insuffisantes surtout en ce qui concerne les conclusions qu'ils avaient cru pouvoir en tirer au point de

vue de l'histogénèse, de la physiologie, des applications thérapeutiques. La voie tracée par eux était en tout cas tentante, et paraissait devoir être fertile en découvertes et en applications intéressantes. Aussi avons-nous entrepris de reprendre la question en appliquant aux expériences antérieurement faites une méthode plus rigoureuse, et en tâchant de découvrir, dans les processus de désintégration d'abord, puis de régénération consécutifs à l'irradiation, la provenance et par conséquent la signification des divers éléments du parenchyme thymique; nous avons examiné quelles modifications l'irradiation du thymus faisait apparaître dans l'équilibre physiologique de l'animal expérimenté; nous avons pu nous convaincre enfin que, grâce à l'ensemble de ces constatations, la röntgénisation du thymus apparaissait comme un procédé applicable à l'homme dans un but thérapeutique, et nous avons été assez heureux pour voir ces conclusions pleinement ratifiées par l'observation de deux cas d'hypertrophie thymique qui, sur notre instigation, furent traités par la radiothérapie, et furent toutes deux améliorées dans des proportions considérables.

Les expériences rapportées dans ce travail, effectuées en totalité sous la direction et avec le concours de notre maître, M. le professeur agrégé Regaud, ont été entreprises en mars 1910 et terminées en novembre 1911. Elles ont porté dans leur ensemble sur 66 animaux. Voici dans quel esprit elles ont été conçues et effectuées :

1° Nous avons étudié les phénomènes histologiques consécutifs à une irradiation unique; phénomènes qui peuvent se subdiviser en : précoces (involution), et tardifs (régénération).

2° Nous avons recherché si la régénération qui suit constamment l'involution dans le cas d'une irradiation unique ne pourrait pas être empêchée par l'emploi d'irradiations intenses ou multiples, comme cela se passe pour le testicule : en d'autres termes, peut-on obtenir une stérilisation définitive ?

3° Ayant eu l'occasion d'observer un certain nombre d'animaux malades, nous avons étudié les rapports unissant l'involution pathologique et l'involution roentgénienne du thymus, soit qu'elles s'effectuent séparément, soit qu'elles se surajoutent.

4° De tous les résultats précédents, nous avons tâché de tirer des conclusions destinées à éclaircir certaines questions controversées touchant l'histologie, l'histophysiologie et les fonctions du thymus.

5° Enfin, nous avons appliqué les données ainsi acquises à la clinique humaine et étudié les résultats de la roentgénisation du thymus comme moyen thérapeutique.

Ces divers points feront l'objet des chapitres qui vont suivre. Mais, auparavant, nous indiquerons quelle fut notre technique expérimentale, radiologique et histologique au cours de nos expériences.

I. Matériel d'expérience. — Après quelques tâtonnements, notre choix, en ce qui concerne les animaux à expérimenter, s'est porté sur le chat. Etant donnée la nécessité, pour des expériences sur le thymus, de s'adresser à des animaux très jeunes, le choix était restreint : il ne fallait pas songer aux animaux de grande taille, veau, agneau, infiniment trop coûteux; le chien lui-même était difficilement abordable eu égard à la difficulté rela-

tive de se procurer des portées de jeunes chiens. Restaient le lapin, le chat, le rat et le cobaye, animaux de laboratoire d'usage courant. Les deux dernières espèces furent éliminées à cause de leur petite taille : le thymus est un organe déjà fort exigü; en s'adressant à de semblables animaux, on risquait de laisser échapper les modifications macroscopiques produites sur l'organe, et d'obtenir après irradiation des thymus absolument impondérables, et même susceptible d'échapper totalement à la dissection. Le lapin, dont se servit constamment Rudberg, est un animal commode, et nous-même l'avons employé pendant plusieurs mois; mais le thymus, chez cet animal, est de petite taille, assez difficile à distinguer du tissu graisseux ambiant; d'autre part, la mortalité chez le jeune lapin est relativement considérable, et nous en avons fait la fâcheuse expérience. Pendant deux mois, une série de jeunes lapins destinés à nos recherches, ou en cours d'expérience, moururent du fait d'une épidémie de coccidiose; si l'on réfléchit au prix de revient d'une séance de röntgénisation, au temps que fait perdre une opération de ce genre (temps et argent dépensés en pure perte si l'animal vient à mourir), aux causes d'erreur qui peuvent résulter de l'emploi d'un animal malade, on comprendra que nous n'ayons pas persisté à employer le lapin pour nos expériences. Le chat nous a paru l'animal le plus favorable : il est facile de se procurer des portées de jeunes chats; la mortalité est très restreinte chez ces animaux; enfin, le thymus est, chez eux, un organe volumineux et facile à distinguer des tissus voisins. D'une façon générale, nous n'avons eu qu'à nous louer de l'emploi de cet animal, qui nous a fourni de très

belles pièces et d'excellentes préparations. Cependant, une épidémie de « maladie des jeunes chats » nous causa quelques mécomptes en faisant mourir plusieurs de nos animaux et faussant quelques résultats.

II. Technique radiologique. — 1° **CRITIQUE DES EXPÉRIENCES ANTÉRIEURES.** — Il y a beaucoup à reprendre dans les méthodes employées par Rudberg et par Aubertin et Bordet pour la röntgénisation de leurs animaux.

Le premier, dans la plupart de ses expériences, voulut irradier plusieurs animaux à la fois; c'était une méthode plus rapide et plus économique, mais dont il est facile d'apercevoir les défauts : tout d'abord, les animaux exposés au nombre de 4, 6 et même 8, sur une même planche, se trouvent à des distances variables de la source des rayons; la dose de rayons absorbés est donc forcément différente pour chacun d'eux. D'autre part, ces animaux, exposés presque toujours à nu sur la planche à expériences, sans aucune sorte de localisateur, recevaient des rayons non seulement sur le thymus, mais sur toute l'étendue du corps. On voit quelles causes d'erreur peuvent résulter de ces deux faits : pour avoir des résultats comparables entre eux, il faut ou bien que la dose de rayons X reçue soit la même pour les animaux d'une même expérience, ou bien tout au moins que ces doses soient mesurées, et par ce fait même comparables entre elles d'une façon précise; or Rudberg se contente, dans ses protocoles d'expériences, d'évaluations approximatives, telles que: irradiation faible, moyenne ou intense, dont on voit de suite l'insuffisance.

En second lieu, l'irradiation de la totalité du corps

donne fatalement lieu à toutes sortes d'erreurs ; on sait combien les divers organes réagissent de façons variées aux rayons de Röntgen ; dans une expérience où tous les organes lymphoïdes, ganglions, rate, moelle osseuse, follicules clos, où le sang lui-même a subi les atteintes des rayons, comment distinguer, lors des constatations physiologiques ultérieures, ce qui ressortit à l'irradiation du thymus et ce qui découle de l'irradiation de tel ou tel autre organe ? En voici un exemple : Rudberg signale constamment, à la suite de ses irradiations, une diminution de poids au moins passagère chez ses animaux ; le plus souvent, si on ne les sacrifie pas volontairement d'une façon précoce, les animaux finissent par succomber assez rapidement à cet amaigrissement progressif : la dose ainsi appliquée au corps tout entier est une dose mortelle. Si l'on tient compte du rôle physiologique que l'on prête au thymus dans le développement de l'être (Lucien et Parisot, etc.), on serait presque tenté de croire que c'est la destruction röntgénienne du thymus qui crée le trouble de nutrition, cause de cet amaigrissement. Rudberg ne le dit pas positivement, mais on sent qu'il y pense, et il insiste longuement sur cette perte de poids, à laquelle le thymus prend part d'une façon particulièrement marquée. Or, nous avons pu nous convaincre que l'irradiation localisée au thymus ne s'accompagne pas de perte de poids lorsqu'on s'adresse à un animal bien portant et convenablement soigné par la suite : la croissance s'effectue d'une façon absolument normale même après une röntgénisation intensive (25 H). D'autre part, jamais la mort ne survient dans ces conditions, même lorsque les irradiations ont été multiples et que le

temps de survie laissé à l'animal dépasse deux mois. L'amaigrissement constaté par Rudberg est donc dû à ce que les rayons X ont frappé la totalité de l'individu; le professeur Lépine signalait déjà, en 1904, cette perte de poids comme conséquence de la roëntgénisation générale des animaux. Le thymus n'a rien à voir dans ce phénomène.

Cet exemple suffit à montrer l'importance de cette imperfection de la technique de Rudberg. D'ailleurs, au point de vue histologique pur, le fait de frapper en même temps tous les organes lymphoïdes devait — pouvait, en tout cas — donner du côté du thymus des altérations qui se surajoutant à celles que les rayons X y avaient produites, ou venant au contraire les compenser, étaient bien faites pour fausser les résultats.

Une autre lacune grave de la technique de Rudberg est la *non-filtration* des rayons émanés de l'ampoule; on sait combien sont divers, au point de vue de leur force de pénétration, de leur *dureté*, suivant l'expression consacrée, les rayons émis dans un même faisceau par une ampoule; si l'on veut avoir un faisceau de rayons bien homogène, dont tous les éléments soient doués des mêmes propriétés, il faut filtrer les rayons au travers d'une lame d'aluminium qui arrête les plus mous et ne laisse passer que les plus pénétrants; bien entendu, la sélection est d'autant plus parfaite que la lame d'aluminium est plus épaisse. L'absence de filtration a deux inconvénients : le premier est que les rayons mous, incapables de traverser la peau, s'y arrêtent et provoquent des radio-dermites : ces lésions sont probablement une des causes importantes de l'amaigrissement et de la mor-

talité chez les animaux de Rudberg. Nous avons pu éviter à peu près constamment ce premier ordre d'accidents. En second lieu, on sait actuellement (M. Regaud l'a bien montré pour le testicule) que les rayons n'ont une action élective sur tels ou tels éléments cellulaires qu'autant qu'ils sont filtrés; si l'on irradie un tissu sans sélectionner les radiations, la dégénérescence consécutive intéressera indistinctement toutes ses parties et, dans cet anéantissement général, il sera impossible de discerner quels sont les éléments les premiers et le plus intensément touchés.

C'est à cela, sans doute, qu'il faut attribuer la dégénérescence signalée par Rudberg dans les cellules du réticulum : dans ses expériences, le tissu thymique tout entier subit une désintégration globale. Au contraire, la filtration nous a permis de conclure à la susceptibilité particulière des éléments lymphoïdes à l'exclusion des éléments épithéliaux, dont les modifications sont minimales.

Enfin, on ne trouve, chez Rudberg, aucune *mensuration* de la distance séparant la source de rayons de la région irradiée; c'est une donnée indispensable pour qui sait que l'intensité des rayons diminue en raison directe du carré des distances. On voit combien les données de Rudberg manquent de précision au point de vue radiologique : on peut dire que nous ne savons rien de ses irradiations, et il est impossible de dire si ses diverses expériences sont, même approximativement, comparables entre elles.

Quant à Aubertin et Bordet, leur faute la plus grave fut, à notre avis, de pratiquer plusieurs séances d'irradiation sur un même animal. Lorsqu'on veut suivre pas à

pas les progrès d'une lésion consécutive à la roentgénisation, la méthode obligatoire est celle de l'irradiation unique. Comment savoir, dans le cas contraire, si les lésions que l'on constate aujourd'hui sont dues à l'opération effectuée il y a dix jours, ou à celle qui fut faite hier, ou à l'action cumulative de ces deux interventions ? Pour suivre les progrès chronologiques des lésions, il faut une cause lésionnelle unique, et, sauf dans les expériences où nous avons tenté la stérilisation définitive du thymus, et où nous avons volontairement, dans un but très précis, multiplié les séances, nous nous en sommes tenu toujours à l'irradiation unique.

Enfin, il est de toute nécessité de *doser* la quantité de rayons employés dans une irradiation. Il est évident que les lésions produites doivent être proportionnelles à la dose de rayons reçue par l'organe ; et par conséquent, il ne suffit pas de décrire les lésions observées au bout d'une temps déterminé après l'application ; il faut encore savoir quelle avait été l'intensité de cette application. En d'autres termes, ce que nous disions plus haut à propos de l'évaluation des doses chez les animaux soumis ensemble à une même expérience est également applicable, et même plus encore, à des animaux irradiés à des moments différents, avec une instrumentation différente, avec des ampoules de dureté variable, etc. Rudbërg qui, pourtant, avait déjà à sa disposition, en 1907, le chromoradiomètre de Holz knecht et l'appareil de Benoist, se contenta d'indiquer la *durée* de chaque irradiation. On sait actuellement quelle valeur il faut accorder à cette donnée dans l'évaluation des doses débitées par une ampoule : telle ampoule, pour débiter une quantité donné d'unités H,

peut demander aujourd'hui 10 minutes et demain 2 heures suivant que l'ampérage du primaire aura changé, que l'ampoule aura été mollie ou durcie par la séance précédente ou par le repos intercalaire; rien n'est variable comme une ampoule à rayons X. Ces remarques s'appliquent à plus forte raison aux cas où les irradiations auront été faites au moyen d'ampoules différentes.

Ainsi, pour effectuer des expériences précises, il semblait indispensable : 1° d'irradier un seul animal à la fois; 2° de n'irradier dans chaque animal que le seul thymus, en protégeant tout le reste du corps par une lame de plomb; 3° de ne pratiquer qu'une seule séance d'irradiation sur chaque animal, du moins dans les expériences destinées à étudier étape par étape les lésions histologiques occasionnées par la röntgénisation; 4° de filtrer les rayons et de mesurer la distance focale; 5° enfin, de mesurer, dans la limite du possible, la quantité de rayons absorbés, de façon à ne comparer entre elles que des pièces comparables, c'est-à-dire des thymus ayant reçu des doses sensiblement égales de rayons X.

2° NOTRE TECHNIQUE. — Voici donc quelle fut notre façon d'opérer, et cela d'une manière à peu près uniforme pendant toute la durée de nos expériences.

Nous nous sommes servi, à peu près constamment, d'ampoules de Müller à anticathode refroidie par l'eau; ces ampoules présentent l'avantage sérieux d'avoir une anticathode dont la température ne dépasse jamais 100°, condition qui, seule, permet d'obtenir un régime constant, les températures excessives étant, comme on sait, une cause d'instabilité de l'ampoule. Après avoir usé des

des ampoules ordinaires de 160 millimètres de diamètre, nous avons adopté le type Rapide de 200 millimètres de diamètre, qui nous a donné les meilleurs résultats. L'ampoule est alimentée par un courant dont voici les caractéristiques : le courant primaire, de 125 volts environ, variant de 3 à 5 ampères, est interrompu dans un interrupteur de Drault du type turbine à mercure; de là, il est envoyé dans une bobine de Ropiquet; l'intensité au secondaire varia généralement de 1 à 3 milliampères.

L'animal est étendu sur le dos, les quatre membres attachés à la planche à expérience, et la tête maintenue en extension par des bandelettes d'étoffe fixées à la planche par des punaises. De la sorte, toute la région thracocervicale est à découvert; cette région est tondue aux ciseaux avant l'expérience.

Comme localisateur, nous nous sommes servi indifféremment soit de diaphragmes au plomb fixés directement sur l'ampoule préalablement munie d'un localisateur en caoutchouc plombé, soit d'une lame de plomb perforée, ne laissant à nu que la région du thymus, c'est-à-dire en hauteur les deux tiers supérieurs de la cage thoracique et la moitié inférieure du cou, et en largeur la presque totalité du thorax.

L'ampoule est placée le plus près possible de la paroi thoracique; on ne laisse entre elle et l'animal que les quelques centimètres nécessaires pour empêcher le contact dans le cas où l'animal se débattrait d'une façon particulièrement vive. D'ailleurs, dans chaque expérience, la distance séparant la peau de l'anticathode fut soigneusement mesurée.

Les rayons furent toujours filtrés à travers une lame d'aluminium, pour éliminer les rayons mous susceptibles de provoquer des radio-dermites. La plupart du temps, nous nous sommes contenté d'un filtre de 1 millimètre d'épaisseur; dans les expériences à plus longue échéance, nous avons employé des lames d'aluminium de 1 millimètre 1/2 et 2 millimètres. Grâce à cette précaution, nous n'avons jamais eu à déplorer d'accidents cutanés, sauf dans quelques cas d'irradiations cumulatives ou intensives, où il se produisit de la dépilation, mais jamais de radio-dermite vraie.

Quant au *dosage* des rayons employés à chaque séance, il fut réalisé au moyen du chromoradiomètre de Bordier. Cet instrument se compose essentiellement d'une pastille de platino-cyanure ayant la propriété de virer progressivement, sous l'influence des rayons X, du vert d'eau, sa couleur primitive, au jaune d'or foncé, suivant la dose de rayons qui l'a traversée; une échelle de teintes, graduées de 0 à 4, permet de déterminer à la fin de l'expérience, le changement de coloration qui s'est effectué sur la pastille et par conséquent la dose au moins approximative de rayons qui l'a frappée. En effet, chacune des teintes de l'échelle chromométrique correspond à un chiffre connu d'unités H; voici le tableau des équivalences :

Teinte de Bordier : 0 = 3 H

— I = 5 H

— II = 7 à 8 H

— III = 14 H

— IV = 20 à 22 H

La pastille étant au contact de la peau pendant la séance, on saura ainsi quelle est la dose de rayons reçue

par la peau; cette donnée ne suffirait pas si le thymus était un organe profond, et si les rayons n'étaient pas filtrés : dans ces conditions, en effet, la peau recevant tous les rayons incidents, sans exception, alors que le thymus ne serait touché que par des rayons assez durs pour traverser le plan cutané, le chiffre exprimé par la pastille indiquerait une dose beaucoup plus forte que celle reçue par l'organe profond. Au contraire, en sélectionnant les rayons au moyen du filtre, on n'emploie que ceux d'entre eux qui sont assez durs pour traverser la peau sans s'y arrêter, et l'on est sûr, de la sorte, que la dose reçue par les plans sous-jacents est peu différente de celle qui a touché la peau et qui est exprimée par la teinte de la pastille.

D'autre part, le thymus est un organe superficiel; il n'est séparé de la peau que par le plastron sterno-costal, qui, chez le jeune chat, est presque purement cartilagineux, et représente à peine une épaisseur de 6 à 8 millimètres; cette circonstance permet d'éliminer une autre cause d'erreur qui résulterait d'une distance excessive entre la pastille indicatrice et l'organe à irradier; on sait, en effet, que les rayons perdent de leur intensité à mesure qu'ils s'éloignent de l'anticathode, et cela proportionnellement au carré des distances; les renseignements fournis par la pastille ne sont donc vrais que pour le plan même de la pastille; on peut néanmoins les considérer comme sensiblement vrais pour un plan situé à quelques millimètres seulement en dessous de celle-ci; cela surtout pour des expériences comparatives.

Ces quelques principes étant posés, il faut reconnaître que l'appareil de Bordier est loin d'être d'une rigueur

suffisante. Tout d'abord l'échelle ne comprend que cinq teintes, ce qui est évidemment insuffisant; les teintes successives répondent, en outre, à des doses par trop éloignées les unes des autres, puisque entre les teintes II et III, par exemple, il existe un intervalle de 6 à 7 unités H, et que la teinte III exprime une dose presque double de celle que représente la teinte II; donc, graduation défectueuse. En outre, la fabrication des pastilles est telle, que le virage ne s'effectue pas d'une façon rigoureusement identique pour les pastilles des deux lots différents : d'où manque de certitude dans la signification des teintes obtenues. Enfin, et c'est le grief le plus sérieux que l'on puisse adresser à ce chromomètre, les teintes des pastilles sont absolument différentes suivant la nature de la lumière à laquelle on les regarde; les résultats ne sont comparables entre eux qu'autant que les constatations sont faites toutes avec le même éclairage, et de préférence à la pleine lumière du jour. Si l'on ne tient pas compte de ce fait, on peut commettre des erreurs énormes, et nous avons pu constater maintes fois qu'une pastille accusant au grand jour la teinte II, par exemple, montre la teinte III dans la pénombre, et la teinte IV à la lumière de la lampe Nernst, pourtant réputée comme très blanche. C'est là une interdiction de pratiquer les expériences passée une certaine heure, puisqu'il est nécessaire de pouvoir constater au grand jour solaire la teinte obtenue par la pastille pour savoir si l'irradiation est suffisante ou s'il faut continuer l'opération. L'auteur de l'appareil, faisant allusion à cette cause d'erreur, recommande lui-même de s'adresser toujours à la lumière solaire. Il eût été beaucoup plus ingénieux de faire la recommandation inverse : *ne jamais*

s'adresser à la lumière solaire, dont on ne peut disposer qu'à certaines heures, mais utiliser toujours une même source lumineuse artificielle, qu'on pourrait avoir jour et nuit sous la main, et qui pourrait même se vendre avec l'appareil.

Ces diverses causes d'erreur étant connues et évitées dans la mesure du possible, en n'employant que des pastilles du même lot et en opérant toujours avec le même éclairage, l'appareil de Bordier reste le meilleur procédé de dosage que l'on possède actuellement, et notamment, il laisse loin derrière lui l'évaluation des doses par la durée de l'irradiation. Généralement, nous avons cherché à obtenir, dans chacune de nos séances, la teinte correspondant à la dose de 14 H. Or, cette dose fut obtenue, suivant les circonstances, dans des laps de temps variant de douze minutes à une heure et demie. L'éloquence de ces chiffres suffit à démontrer que vouloir doser les rayons par la durée de l'exposition est une méthode absolument illusoire et dépourvue de toute valeur.

Ainsi, pour chaque séance, nous avons noté avec précision : 1° la durée de l'exposition; 2° l'intensité moyenne du courant au primaire et au secondaire; 3° la distance séparant la peau de l'anticathode (distance mesurée en ajoutant à la distance peau-ampoule la distance anticathode-verre, d'ailleurs égale au rayon de l'ampoule, et connue pour chaque appareil); 4° la teinte exacte au chromomètre de Bordier à la fin de la séance, ainsi que le genre d'éclairage qui servit à la constater (grand jour, demi-jour, lumière artificielle).

III. Technique expérimentale. — Les chats employés sont âgés de 2 jours à 3 mois, période où le thymus se

trouve en plein développement. Beaucoup sont nés au laboratoire, d'autres nous ont été procurés du dehors, mais nous avons toujours pu connaître leur âge exact. Dans tous les cas, l'allaitement maternel a été continué d'une façon normale jusqu'à sevrage spontané; le sevrage est complet chez le chat entre cinq et six semaines. Les animaux furent alors nourris de lait, de soupe au pain et de viande; l'alimentation fut toujours abondante, de façon à éliminer la cause d'erreur de l'involution thymique par inanition.

Les animaux sont pesés le jour de l'irradiation, puis, de temps à autre, entre l'irradiation et la mort, et enfin immédiatement avant d'être sacrifiés.

Nous avons laissé survivre nos animaux pendant des temps très variés après le moment de l'irradiation; ces temps ont varié de trois heures à trente jours pour les irradiations uniques, et sont allés jusqu'à soixante jours pour les irradiations multiples; nous avons obtenu des échelles suffisamment serrées, en sacrifiant nos animaux de quatre heures en quatre heures pour la première journée, de douze heures en douze heures pour la seconde, puis de jour en jour presque jusqu'à la fin. Bien entendu, les expériences n'ont pas été réalisées dans cet ordre; mais, pour la commodité de l'exposition, nous emploierons l'ordre chronologique dans nos comptes rendus; c'est, du reste, le plus logique de beaucoup.

En ce qui concerne les animaux témoins, il eût été excellent d'avoir un animal de contrôle pour chaque animal expérimenté, ou au moins pour chaque portée ayant fourni des sujets d'expérience. Malheureusement, on est obligé d'économiser les animaux; souvent, nous avons été

à court de sujets, et on hésite à sacrifier comme témoin un animal dont on aurait le plus grand besoin pour l'expérimentation. Du reste, nous sommes convaincu qu'il est inutile de multiplier les témoins. Les quelques thymus sains que nous avons examinés, provenant de portées diverses, se sont montrés suffisamment identiques entre eux pour nous convaincre que, dans certaines limites d'âge, les thymus de chats bien portants sont tous bâtis sur un type unique. Nous nous sommes donc contenté de sacrifier un certain nombre de témoins d'âges échelonnés, destinés chacun à servir de contrôle à tous les animaux expérimentés ayant approximativement le même âge. Dans cette série de témoins sont compris des fœtus et des animaux adultes, en particulier des femelles nous ayant fourni des portées de petits chats, largement adultes par conséquent. On trouvera la description de ces thymus témoins à la fin du chapitre premier.

Les animaux ont été sacrifiés soit par inhalation de chloroforme, soit par inhalation de gaz d'éclairage. Ce dernier procédé est rapide et économique; l'animal est introduit dans un petit récipient étanche où aboutit une bouche de gaz que l'on ouvre de l'extérieur; une à deux minutes suffisent pour obtenir la mort.

Immédiatement après la mort, l'autopsie est pratiquée; le thymus est disséqué aussi exactement que possible, et pesé lorsqu'il y a lieu. En effet, nous avons trouvé bien souvent des thymus tellement réduits, et où le parenchyme thymique était tellement difficile à différencier et à séparer des tissus voisins, qu'il eût été tout à fait illusoire de les peser : on aurait pesé ainsi, non seulement le thymus, mais, avec lui, de la graisse, du tissu conjonctif souvent

gorgé d'œdème, et la pesée n'aurait eu aucune signification quant au poids du thymus lui-même. C'est à ces cas que répond la mention : « thymus impondérable », que nous emploierons quelquefois dans nos comptes rendus.

IV. Technique histologique. — Le thymus ainsi disséqué est immédiatement plongé dans le liquide fixateur. Lorsque les dimensions de l'organe l'ont permis, nous avons toujours éliminé les deux extrémités supérieure et inférieure de la glande pour être certain que la partie examinée avait, à coup sûr, été touchée par l'irradiation; cela pour les cas où un localisateur trop étroit aurait pu soustraire aux rayons une des extrémités du thymus.

Pour les *liquides fixateurs*, divers essais ont été tentés : après avoir expérimenté les mélanges de Bouin, de Tellyesniczky, de Lenhossék, notre choix s'est définitivement porté sur le liquide de Zenker, qui nous a paru le plus favorable à la fixation, non seulement des éléments cellulaires du thymus, mais encore de son tissu conjonctif.

Les pièces, après un séjour de vingt à vingt-quatre heures dans ce liquide, sont lavées à l'eau courante pendant une journée, puis traitées par l'alcool iodé, passées dans les alcools successifs, dans le xylol et enfin incluses à la paraffine. Elles sont alors débitées en coupes de 4 à 8 μ au moyen du microtome de Minot.

Pour que toutes nos coupes soient parfaitement comparables sur les diverses pièces, nous les avons toujours orientées de la même façon, c'est-à-dire perpendiculairement au grand axe vertical de l'organe.

Pour chaque pièce nous avons employé divers *colo-*

rants : hémalun-éosine pour l'étude du cytoplasma et des noyaux ; hémalun-picro-ponceau, Mallory, fuchsine-vert lumière, carmalun-picro-noir-naphtol pour l'étude du tissu conjonctif. Enfin, pour certaines pièces où des réactifs spéciaux paraissaient indiqués, nous avons examiné la fibrine au moyen de la méthode de Weigert, les éléments du sang au moyen du triacide ou du Giemsa, la vacuolisation des cellules par la coloration vitale au rouge neutre, etc. Mais, dans la grande majorité des cas, l'hémalun-éosine et le Mallory furent nos colorants de prédilection.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES (*Suite*)

II. — Résultats.

1° Phénomènes déterminés dans le thymus par une roëntgénisation unique.

Dans ce chapitre seront exposées les expériences dans lesquelles les animaux ont été sacrifiés à des intervalles de plus en plus éloignés d'une séance de roëntgénisation unique. Cette série constitue à elle seule la partie de beaucoup la plus importante de nos recherches; elle comprend 23 expériences, portant toutes sur des animaux bien portants (1), ayant subi des irradiations d'intensités sinon identiques, du moins voisines, et sacrifiés après un temps de survie variant de trois heures et demie à trente jours. Aucun témoin n'est compris dans cette liste; on pourra se reporter, si l'on désire comme terme de comparaison des descriptions de thymus normaux, aux observations d'animaux témoins qui terminent le chapitre premier; on y trouvera un choix suffisant de thymus de différents âges pour que chacun des thymus roëntgénisés dont la description va suivre puisse y être comparé à un organe normal d'âge semblable.

(1) Sauf pour l'expérience I; voir l'explication en italiques à la suite du protocole.

Expériences.

Les protocoles d'expériences qu'on va lire sont disposés par ordre chronologique, en prenant pour base le temps de survie écoulé entre l'irradiation et le sacrifice.

EXPÉRIENCE I. — Chat 44 (VIII/1) (1). Survie : 3 heures et demie. Animal malingre, atteint de maladie des jeunes chats.

On le destine exprès à une expérience de courte durée, escomptant que sa survie ne peut être très prolongée.

Irradiation le 29 avril 1911 (âge, 53 jours). Poids : 470 gr.

Filtre 0,88 (2) ; dist. focale, 111 mm. (3) ; durée, 20 min. ; intensité moyenne, 4 amp. et 2 milliamp. (4) ; dose incidente, IV (lumière du jour) (5).

(1) Dans chaque expérience, l'animal est désigné par deux numéros : l'un est un numéro d'ordre banal, celui-là même que nous avions assigné à l'animal dans notre registre d'expériences, et que nous n'avons pas jugé utile de modifier ; le second, placé entre parenthèses, est figuré sous forme d'une fraction dont le numérateur, en chiffres romains, indique la portée dont fait partie l'animal, le dénominateur indiquant le numéro qu'il occupe dans cette portée. De la sorte, on pourra connaître dans toute la série des expériences ceux de nos animaux qui font partie de la même portée et sont par là plus particulièrement comparables.

(2) Ce chiffre indique en millimètres (88 centièmes de millimètre) l'épaisseur de la lame d'aluminium à travers laquelle les rayons sont filtrés ; les filtres dont nous nous sommes servis ont comme épaisseur 0 mill. 88, 1 mill. 50, 2 mill. 05 et 3 millimètres.

(3) On appelle *distance focale* la distance qui sépare le point où le faisceau cathodique tombe sur l'anticathode, point d'émergence des rayons, de la peau de l'animal irradié ; on la connaît en mesurant la distance du verre de l'ampoule à la peau, et en y ajoutant la distance connue de l'anticathode au verre, d'ailleurs égale au rayon de l'ampoule.

(4) L'intensité du courant primaire (en ampères) et du courant secondaire (en milliampères) est notée très fréquemment au cours de la séance ; ces intensités sont, en effet, assez instables et varient souvent pendant une même irradiation ; nous nous contentons d'indiquer leur chiffre moyen au cours de la séance.

(5) Cette dose est figurée par le chiffre indiqué au chromoradiomètre de Bordier (voir les détails page 74).

Sacrifice le même jour, 3 h. 30 après la fin de l'irradiation.

Examen macroscopique. — Thymus petit, mais très net et de consistance ferme. Poids : 0 gr. 69.

Examen microscopique. — On examine aussitôt après la mort une coupe du thymus frais, colorée au rouge neutre : on voit quelques rares noyaux colorés en rouge, ainsi que quelques grosses cellules granuleuses qui paraissent multinucléées.

Après inclusion et coloration : pas de modification dans l'ordonnance générale ; lobules et tissu conjonctif ont leur développement normal.

Aucune raréfaction des p. c. t. Début de fragmentation et de pycnose nucléaire ; en effet, de nombreux noyaux, généralement réunis en groupes, sont devenus homogènes et se détachent comme des taches foncées sur les noyaux sains plus clairs ; en outre, il y a déjà d'assez nombreux grains de petite taille. Ces noyaux pycnotiques sont uniformément répartis dans toute l'étendue du lobule.

Nombreuses cellules réticulaires hypertrophiées (c. de H. monocellulaires).

Nombreuses cellules à protoplasma éosinophile et noyau rond, soit dans les lobules, soit dans les espaces conjonctifs. Nombreux leucocytes de tous ordres dans les vaisseaux sanguins (veînes et même artères) interlobulaires. Il ne paraît pas y en avoir dans le tissu conjonctif (sauf les cellules éosinophiles).

Certains c. de H. sont abondamment infiltrés de polynucléaires.

L'animal était malade ; néanmoins, il ne s'était pas produit de modifications importantes du thymus, comme on en voit dans la cachexie ; les lésions observées dans cette pièce ne sont évidemment pas en rapport avec une lésion antérieure à l'irradiation, et sont bien le fait de la seule roentgénisation ; aussi a-t-on jugé inutile de recommencer l'expérience avec un animal mieux portant ; il n'y a pas lieu de séparer les résultats obtenus chez cet animal malade de ceux qui vont suivre et qui sont la suite naturelle du même processus.

EXPÉRIENCE II. — Chat 47 (IX/1). Survie : 8 heures.

Irradiation le 10 juin 1911 (âge, 21 jours). Poids : 275 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 120 mm. ; durée, 35 min. ; intensité moyenne, 5,75 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 15 c.m. ; dose incidente, III faible (lumière du jour).

Sacrifice le même jour, 8 heures après la fin de l'irradiation. Animal sain ; rien d'anormal à l'autopsie.

Examen macroscopique. — Thymus volumineux. Poids, 1 gr. 49.

Examen microscopique. — Un examen à l'état frais, après coloration vitale, est pratiqué immédiatement : en dissociant le thymus dans du sérum artificiel additionné de rouge neutre, on voit, parmi les cellules incolores, de gros éléments arrondis contenant une quantité variable de boules rouges ; ce sont certainement des cellules du réticulum en train de liquider des p. c. t. En faisant des coupes, on constate que ces éléments sont bien dans les lobules, et non dans les espaces conjonctifs.

Examen après fixation, inclusion et coloration. Aspect général peu modifié, sauf très léger élargissement des espaces interlobulaires ; certains de ceux-ci contiennent de la fibrine. Dans ces espaces, très peu de cellules consistant en leucocytes de tous ordres. Pas de graisse.

Parenchyme : très grand nombre de p. c. t. en pycnose, sous forme de boules homogènes de toutes tailles, réparties d'une façon uniforme dans toute l'épaisseur de la corticale, sans différence entre la périphérie de cette zone et sa partie profonde. La médullaire contient quelques petits groupes de ces cellules dégénérées, mais en petit nombre.

Beaucoup d'autres p. c. t. sont intactes, sans aucun signe de dégénérescence.

Pas de modification des c. de H.

EXPÉRIENCE III. — Chat 38 (V/4). Survie, 11 heures.

Irradiation le 24 mars 1911 (âge, 27 jours). Poids : 295 gr.

Filtre, 0,88 ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 3,5 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, IV (lumière du jour).

Sacrifice le même jour, onze heures après la fin de l'irradiation. Poids identique.

Examen macroscopique. — Thymus (non pesé) bien développé, de consistance ferme, de teinte rosée.

Examen microscopique. — Distribution générale non modifiée. La seule lésion consiste dans la mort et la fragmentation d'un nombre énorme de p. c. t. dont les débris se retrouvent dans toute l'épaisseur de la corticale sous forme de boules de chromatine homogène, de toutes tailles, contenues dans des espaces clairs. Ceux-ci paraissent creusés dans le protoplasma des cellules du réticulum. Ces boules sont à divers états de transformation : la plupart sont basophiles, d'autres éosinophiles, d'autres non colorables, et évidemment en voie de résorption.

Dans la médullaire, rares îlots contenant de ces boules ; à part cela, médullaire normale, y compris les c. de H.

EXPÉRIENCE IV. — Chat 25 (IV/1). Survie : 23 h. 15'.

Irradiation le 21 décembre 1910 (âge, 5 jours). Poids : 175 gr. Filtre, 0,88 ; dist. focale, 112 mm. ; durée, 15 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente, III dépassée (lampe Nernst).

Sacrifice le 22 décembre ; survie, 23 h. 15'.

Examen macroscopique. — Thymus d'aspect normal. Poids, 1 gr. 28.

Examen microscopique. — Aspect général non modifié, sauf léger élargissement des espaces conjonctifs.

Parenchyme : distinction conservée entre les zones corticale et médullaire. La nécrobiose et la liquidation des petites cellules sont en voie d'accomplissement. Le nombre des p. c. t. nécrobiosées est maximum dans la couche marginale et diminue de là vers le centre. Persistance de nombreuses p. c. t. intactes. Augmentation douteuse dans le volume des c. d. H. Polynucléose.

Espaces conjonctifs et vaisseaux : espaces élargis ; œdème avec exsudat fibrineux ; le nombre des cellules mobiles diverses est augmenté ; polynucléose importante.

EXPÉRIENCE V. — Chat 39 (V/5). Survie, 34 heures.

Irradiation le 24 mars 1911 (âge, 27 jours). Poids, 295 gr.

Filtre, 0,88 ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 3,5 amp. et 2,5 milliamp. ; dose incidente, III dépassée (lumière du jour).

Sacrifice le 25 mars, trente-quatre heures après la fin de l'irradiation.

Examen macroscopique. — Thymus très net, mais pourtant déjà un peu réduit de volume, et de consistance plus diffuente que les thymus normaux (non pesé).

Examen microscopique. — Espaces interlobulaires très augmentés et lobules réduits de dimension.

Espaces conjonctifs. On y trouve un coagulum fibrineux et des cellules variées : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, grands mononucléaires à noyaux ronds ou réniformes, macrophages contenant des leucocytes plus petits.

Lobules. A un faible grossissement, on aperçoit des territoires bien délimités, tranchant nettement sur le reste du parenchyme par leur teinte foncée, due à une masse de p. c. t. en voie de désintégration. Ces *zones de désintégration* ont des dimensions très variables; les plus petites semblent correspondre à une cellule du réticulum devenue ronde; les plus grandes peuvent occuper une grande partie du lobule. Elles sont presque toujours situées à la périphérie du lobule. Sauf les plus petites, elles sont très nettement séparées du reste du parenchyme par des espaces vides en forme de fentes, de sorte qu'ils donnent l'impression de véritables kystes.

A un fort grossissement, ces îlots apparaissent composés en partie par des débris pycnotiques libres dans des espaces vides, en partie par des cellules épithéliales arrondies ayant phagocité de ces débris et se trouvant elles-mêmes très bien délimitées, souvent séparées des voisines par des fentes vides. Ces îlots kystiformes sont traversés par des capillaires auxquels adhèrent un certain nombre de cellules réticulaires ; ce ne sont donc pas des régions nécrosées en masse. La plupart des cellules de ces îlots sont bourrées de grains petits ou gros;

dans d'autres, les grains ont presque été résorbés en totalité. ceux qui restent sont très petits et très pâles ; ces cellules sont alors revenues sur elles-mêmes, beaucoup plus petites que leurs congénères bourrées de grains.

Les limites cellulaires sont toujours très nettes, même en dehors des îlots de désintégration, où les cellules isolées qui contiennent des grains sont parfaitement délimitées.

Tout le reste du parenchyme a l'aspect de la médullaire ; les p. c. t. intactes y sont très rares, très clairsemées.

Basale parfaitement nette et très sinueuse.

C. de H. augmentés de volume.

EXPÉRIENCE VI. — Chat 37 (V/3). Survie, 2 jours.

Irradiation le 22 mars 1911 (âge, 25 jours). Poids, 230 gr.

Filtre, 0,88 ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 2 amp. 5 et 2 milliamp. ; dose incidente, III fort (lumière du jour).

Sacrifice le 24 mars, exactement quarante-huit heures après la fin de l'irradiation. Poids, 235 gr.

Examen macroscopique. — Thymus très apparent, de consistance et d'aspect sensiblement normal. (N'a pas été pesé par oubli.)

Examen microscopique. — Lobules diminués de volume, séparés par des espaces conjonctifs beaucoup plus larges que normalement.

Ces espaces sont occupés par un tissu lâche beaucoup plus abondant que normalement, et dont les mailles contiennent : de la fibrine sous forme d'une matière grenue abondante, des cellules de divers ordres, en nombre considérable. (Grands mononucléaires macrophages ayant englobé 2, 3, 4 polynucléaires ; leucocytes de tous ordres, etc.).

Lobules : les c. de H. ne sont pas hypertrophiés. Distinction entre la médullaire et la corticale complètement effacée ; dans la surface d'aspect homogène du lobule, se trouvent seulement quelques plaques foncées, de taille et de forme variées, occupant de préférence la périphérie, et présentant chacune la structure de la corticale. Entre elles et la basale existe toujours une mince bande marginale claire.

Liquidation des p. c. t. à peu près terminée : à peine quelques rares débris pycnotiques. Le reste du parénchyme est compact, densifié, d'aspect épithélial ; le protoplasma du réticulum ainsi transformé est fortement coloré.

P. c. t. intactes en nombre plus grand que dans le stade précédent.

Quelques traces des îlots de désintégration, sous forme de territoires clairs formés par des cellules arrondies, soit libres, soit en placards, mais toujours séparées par d'étroites fentes complètement vides ; dans ces territoires, gros capillaires auxquels adhèrent les cellules comme dans le stade précédent.

Dans les espaces conjonctifs, quelques vaisseaux à paroi mince (veinules ou lymphatiques) bourrés de leucocytes de tous ordres.

EXPÉRIENCE VII. — Chat 26 (IV/2). Survie, 3 jours.

Irradiation le 21 décembre 1910 (âge, 5 jours). Poids, 192 gr. Filtre, 0,88 ; dist. focale, 116 mm. ; durée, 15 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente, III faible (lampe Nernst).

Sacrifice le 24 décembre, survie, 71 heures. Poids : 230 gr.

Examen macroscopique. — Thymus diffluent, de consistance molle, de volume réduit. Poids, 0 gr. 59.

Examen microscopique. — Fortement modifié par une distension anormale des espaces conjonctifs.

Parénchyme : les deux substances sont confondues. Disparition à peu près complète des p. c. t. dégénérées ; la liquidation est terminée. Il persiste des reliquats des îlots de désintégration décrits dans les expériences précédentes, sous forme de territoires où se voient des cellules libres dans des espaces vides.

C. de H. très volumineux. Parmi eux, il en est qui sont formés par des cellules épithéliales non dégénérées, que l'on voit se continuer avec des traînées d'autres cellules épithélioïdes ; certains corpuscules sont remplis de débris de leucocytes pycnotiques. Il existe à la périphérie des lobules une couche marginale (Randschicht) très pauvre en p. c. t.

Espaces conjonctifs très distendus, occupés par un tissu conjonctif lâche où l'on voit des fibres conjonctives en voie d'édification. Les mailles sont occupées par des leucocytes divers où prédominent les grands mononucléaires à protoplasma éosinophile. Nombreux lymphatiques bourrés de leucocytes.

EXPÉRIENCE VIII. — Chat 36 (V/1). Survie, 4 jours.

Irradiation le 20 mars 1911 (âge, 23 jours). Poids, 210 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 130 mm. puis 110 mm. ; durée, 1 heure ; intensité moyenne, 2,5 amp. et 1 milliamp. ; dose incidente, IV (lampe Nernst) ou II (lumière du jour).

Sacrifice le 24 mars, survie, 4 jours. Poids, 235 gr.

Examen macroscopique. — Thymus réduit, diffluent, et difficile à distinguer des tissus ambiants.

Examen microscopique. — Espaces conjonctifs très élargis séparant des lobules très réduits de volume.

Parenchyme : distinction effacée entre la corticale et la médullaire ; en de nombreux points, les p. c. t. sont même moins clairsemées au centre qu'à la périphérie. Encore quelques rares débris chromatiques, mais la liquidation est à peu près complète. Les p. c. t., très rares, font complètement défaut sur des territoires étendus ; par contre, les polynucléaires pullulent. Cellules réticulaires à l'état presque pur dans la couche marginale, où leurs contours sont flous et leur protoplasma vacuolaire. En se dirigeant vers le centre, on voit leurs noyaux devenir gros et vésiculeux ; au voisinage des c. de H., on voit tous les intermédiaires entre les cellules réticulaires et celles des c. de H.

Invasion du parenchyme par des cellules migratrices diverses : polynucléaires groupés en amas compacts, qui pourraient à première vue en imposer pour des territoires où les p. c. t. sont intacts ; mais ce sont bien des cellules à noyau polylobé, souvent étiré, et de structure compacte. Souvent on surprend ces leucocytes en train de sortir des vaisseaux, surtout des petits capillaires ; outre ces cellules, on voit des éosinophiles de

deux catégories, cellules ovales à noyau rond ou réniforme (myélocytes ?) et polynucléaires éosinophiles ordinaires, souvent disposés en amas. En somme, invasion du parenchyme par des leucocytes venus du sang.

Mitoses abondantes et semblant appartenir aux cellules réticulaires.

C. de H. assez gros, très souvent infiltrés de leucocytes éosino ou neutrophiles.

Espaces conjonctifs : très larges, contenant de la fibrine, des vaisseaux souvent bourrés de leucocytes plus ou moins phagocytés par des macrophages, et des éléments cellulaires nombreux, surtout des mononucléaires à protoplasma éosinophile ou non.

EXPÉRIENCE IX. — Chat 27 (IV/3). Survie, 5 jours.

Irradiation le 21 décembre 1910 (âge, 5 jours). Poids, 180 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 112 mm. ; durée, 20 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente, III faible (lampe Nernst).

Sacrifice le 26 décembre ; survie, 5 jours, poids, 220 gr.

Examen macroscopique. — Thymus très diffus, difficile à distinguer de la graisse ambiante, dont on est obligé de prélever une certaine quantité avec lui. Poids, 0 gr. 42.

Examen microscopique. — Espaces conjonctifs modérément distendus ; pourtant les lobules sont plus petits que normalement.

Parenchyme : aucune distinction entre les deux substances. Grand nombre de p. c. t. normales : ont-elles résisté ou se sont-elles régénérées ? C. de H. énormes. Assez nombreuses mitoses.

Espaces conjonctifs. Contiennent une très grande quantité de cellules : grandes cellules éosinophiles à noyau rond ; très nombreux lymphocytes ; rares polynucléaires. Beaucoup de ces cellules sont accumulées autour de petits vaisseaux (veinules ou lymphatiques), qui souvent sont bourrés de ces mêmes éléments, en même temps que de macrophages contenant des débris pycnotiques.

EXPÉRIENCE X. — Chat 6 (I/1). Survie, 6 jours.

Irradiation le 15 mars 1910 (âge, 21 jours).

Filtre, 0,88 ; distance focale, 170 mm. ; durée, 1 h. 08' ; étincelle équivalente, 12, puis 8 cm. ; dose incidente intermédiaire entre II et III (lumière du jour).

Sacrifice le 21 mars (survie, 6 jours).

Examen macroscopique. — Thymus réduit de volume, mais se distinguant bien de la graisse par son aspect finement lobulé. Poids, 0 gr. 82.

Examen microscopique. — Lobules réduits de volume dans des proportions énormes, et séparés par des espaces conjonctifs extrêmement élargis.

Dans les espaces interlobulaires, on trouve : des lobules adipeux adultes, d'aspect habituel ; des lobules adipeux très particuliers comprenant des cellules adipeuses à tous les stades de leur évolution, depuis les cellules à petites vacuoles multiples et noyau central, jusqu'aux vésicules à vacuole unique et noyau marginal ; des travées de tissu conjonctif jeune, ressemblant par place à du tissu muqueux au stade téloformatif ; quelques cellules éosinophiles à noyau rond ; quelques polynucléaires ; enfin, et surtout très nombreux lymphocytes, soit par amas libres, soit entassés dans des vaisseaux (probablement lymphatiques) qui ne contiennent rien autre qu'eux.

Parenchyme : aspect inversé ; les p. c. t. sont plus nombreuses au centre qu'à la périphérie, et même plus nombreuses dans la médullaire qu'elles ne sont normalement dans cette zone.

Corticale : plus trace de débris pycnotiques. La couche périphérique ne contient pas de p. c. t., mais seulement des cellules du réticulum, dont beaucoup ont un noyau flétri, plissé, dont la membrane nucléaire seule est apparente ; en outre, on trouve des leucocytes migrants à noyaux polymorphes. Nombreuses karyokinèses semblant porter sur les cellules réticulaires.

Médullaire : nombre très grand de p. c. t., dont le noyau est assez irrégulier (et non sphérique comme à l'état normal).

C. de H. très hypertrophiés.

EXPÉRIENCE XI. — Chat 33 (VI/2). Survie, 7 jours.

Irradiation le 8 mars 1911 (âge, 22 jours). Poids, 320 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 150 mm. ; durée, 1 h. 50 ; intensité moyenne, 2,75 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente intermédiaire entre II et III (lampe Nernst ?)

Sacrifice le 15 mars ; survie, 7 jours. Poids, 390 gr. A l'autopsie, l'estomac est vide ; peut-être l'animal s'alimentait-il insuffisamment ?

Examen macroscopique. — Thymus très réduit, se distinguant à peine de la graisse précordiale. Impondérable.

Examen microscopique. — Espaces interlobulaires modérément élargis, mais cependant nettement plus larges que dans le thymus témoin de même âge (voir p. 45, obs. III).

Le tissu qui les occupe est dense, avec une infinité de faisceaux dirigés en tous sens. Dans ce tissu : nombreuses cellules fixes du tissu conjonctif, en rapport avec la trame fibrillaire ; nombreuses cellules à protoplasma éosinophile et noyau rond ; très nombreux lymphocytes ; rares polynucléaires éosino et neutrophiles ; rares macrophages. Quelques vaisseaux (probablement lymphatiques) bourrés de leucocytes

Lobules : très diminués de volume ; aspect homogène, sans distinction possible entre corticale et médullaire. Aucune trace de débris chromatiques. Cellules du réticulum denses, non vacuolées. Assez nombreuses p. c. t. ayant tous les caractères des p. c. t. normales et réparties également dans tout le parenchyme.

Très nombreuses mitoses également réparties dans tout le parenchyme.

Très peu de polynucléaires dans le parenchyme ; pourtant, il y a des formes d'étirement ou de bourgeonnement nucléaire.

C. de H. hypertrophiés et souvent groupés par deux ou trois (corpuscules composés). Beaucoup d'entre eux sont bourrés de débris chromatiques.

EXPÉRIENCE XII. — Chat 63 (XV/3). Survie, 8 jours.

Irradiation le 19 juillet 1911 (âge, 21 jours). Poids, 265 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 151 mm. ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 4,75 amp. et 1,5 milliamp. ; étincelle équivalente, 16 cm. ; dose incidente, III (lumière du jour).

Sacrifice le 27 juillet ; survie, 8 jours. Poids, 315 gr.

Examen macroscopique. — Thymus réduit ; œdème léger. Poids, 0 gr. 33.

Examen microscopique. — Aspect général très modifié. Lobules extrêmement réduits. C. de H. volumineux. Espaces conjonctifs très larges et riches en cellules.

Parenchyme. Divisé en trois zones : marginale presque dépourvue de p. c. t. ; centrale assez riche en p. c. t. ; enfin, c. de H. La première est formée exclusivement de cellules réticulaires, à protoplasma dense, fibrillaire, fréquemment troué de vacuoles. Les cellules ont parfois des contours nets, d'autres fois non ; elles sont très serrées. P. c. t. très rares ; on parcourt de grandes étendues sans en trouver ; parfois on en voit une enfermée dans une vacuole de cellule réticulaire. Dans quelques lobules, les p. c. t. sont assez abondantes.

Mitoses très rares dans cette zone. La zone est parcourue par de nombreux tractus conjonctifs radiaires émanés du tissu périlobulaire et renfermant parfois un noyau allongé (conjonctif). La zone centrale est riche en p. c. t. et en vaisseaux ; les p. c. t. y ont un corps cellulaire net et bien limité, et des noyaux polymorphes ; les cellules du stroma ont les mêmes caractères que dans la zone marginale, mais sont bien plus distantes ; nombreuses mitoses dans cette région, surtout à sa limite périphérique. Les c. de H. sont très gros et généralement en connexion avec les cellules du stroma ; pas d'infiltration leucocytaire ; parfois, cavités dans les corpuscules.

Espaces conjonctifs : très élargis, infiltrés de fibrine en certains points. Trame conjonctive abondante. Enorme quantité de cellules incluses : lymphocytes très nombreux, formant souvent des amas volumineux compacts, arrondis ou étalés à la surface des lobules ; ils sont toujours mélangés d'autres

éléments : grosses cellules mononucléées paraissant être des myélocytes neutrophiles, cellules rondes à protoplasma éosinophilè, globules rouges à noyaux tout à fait caractéristiques.

Beaucoup de vaisseaux (lymphatiques ?) bourrés de ces éléments, avec parfois de grosses cellules vacuolaires (macrophages).

EXPÉRIENCE XIII. — Chat 29 (III/3). Survie, 9 jours.

Irradiation le 7 janvier 1911 (âge, 3 mois). Poids, 1030 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 117 mm. ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 3 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, III dépassée (lampe Nernst).

Sacrifice le 16 janvier (survie 9 jours). Après avoir perdu un peu de poids les premiers jours (965 gr. le 11 janvier), l'animal a atteint, puis dépassé son poids primitif. Poids, 1050 gr.

Examen macroscopique. — Thymus réduit à un mince feuillet finement grenu. Poids, 0 gr. 46.

Examen microscopique. — Aspect général très dense ; les lobules semblent tassés les uns contre les autres et sur les préparations à l'éosine, leurs limites sont indistinctes ; cela parce que, très réduits de volume, ils sont reliés les uns aux autres par un tissu conjonctif très dense. Sur les préparations au micro-ponceau, ces travées se détachent en rouge et rendent alors les contours des lobules très nets.

Lobules : diminution de volume extrême. La corticale n'est représentée dans aucun d'eux ; le parenchyme tout entier est constitué par de la médullaire.

C. de H. extraordinairement hypertrophiés, formant des blocs arrondis ou irréguliers contenus dans des cavités kystiformes ; entre le bloc et les parois de la cavité, existe un espace vide, dû sans doute à la rétraction de la substance colloïde intérieure, comme cela se passe dans les grains thyroïdiens ; d'où un aspect de séquestre. D'autres c. de H., plus petits, ne présentent pas cet aspect. Dans certains lobules, il n'existe qu'un seul c. de H. géant ; dans d'autres, plusieurs corpuscules confluent (contour polycyclique). La structure de

ces c. de H. est calquée sur celle des corpuscules normaux, mais ici on trouve englobées parmi les cellules dégénérées, des cellules épithéliales avec leur noyau vésiculeux caractéristique, et des leucocytes à noyau pycnotique.

Parenchyme ; réduit à une mince couche de substance médullaire entre les c. de H. et le tissu conjonctif ; parfois cette couche n'est épaisse que de quelques μ . On y trouve surtout des cellules réticulaires, avec de rares p. c. t., moins nombreuses que dans la médullaire normale. Mitoses en nombre modéré dans le réticulum.

Vaisseaux très serrés.

Substance collagène beaucoup plus abondante qu'à l'état normal dans les lobules (tassement du tissu conjonctif, de même signification que le tassement des vaisseaux).

EXPÉRIENCE XIV. — Chat 42 (VII/2). Survie, 13 jours.

Irradiation le 5 avril 1911 (âge, 27 jours). Poids, 475 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 151 mm. ; durée, 33 min. ; intensité moyenne, 4 amp. et 2,5 milliamp. ; dose incidente, III un peu faible (lumière du jour).

Sacrifice le 18 avril, survie, 13 jours. Poids, 445 gr. (Cette perte de poids s'explique mal ; l'animal s'alimentait bien et à l'autopsie son estomac a été trouvé plein).

Examen macroscopique. — Thymus impondérable, réduit à une lame grenue.

Examen microscopique. — Pièce remarquable. Lobules très réduits, subdivisés par des bandes de tissu conjonctif qui découpent des territoires secondaires soudés entre eux (lobules composés ?).

Espaces conjonctifs. Très nombreux lobules adipeux indépendants et petits (beaucoup plus petits qu'un lobule thymique). Les cellules qui les composent se rencontrent à tous les stades de leur évolution, depuis la cellule creusée de multiples vacuoles petites jusqu'à la vésicule à grosse vacuole unique. Ces lobules adipeux, évidemment jeunes, semblent néoformés et ne devaient pas préexister à l'irradiation.

En outre, on trouve un nombre énorme de leucocytes divers : polynucléaires neutrophiles très nombreux ; lymphocytes, nombreux surtout dans certains vaisseaux ; cellules rondes éosinophiles ; grandes cellules à protoplasma clair et à noyau rond. Il y a tous les intermédiaires entre ces cellules et les lymphocytes. Enfin, cellules gigantesques rondes, à protoplasma fortement colorable par l'éosine et même l'hématéine, à noyau sphérique très gros, très chromatique, parfois découpé à la manière des cellules à noyau bourgeonnant de la moelle ; on trouve 5 ou 6 de ces cellules par coupe, dans le tissu interlobulaire ou parfois dans la périphérie du lobule.

Vaisseaux lymphatiques gorgés de leucocytes ; la nature lymphatique de ces vaisseaux, parfois évidente, d'autres fois moins certaine, à cause d'une certaine épaisseur de leur paroi, est démontrée par l'absence totale d'hématies à leur intérieur ; les leucocytes qu'ils contiennent sont presque uniquement des lymphocytes : quelques rares macrophages et polynucléaires.

Lobules : c. de H. gigantesques, occupant jusqu'à la moitié et plus de la surface totale d'un lobule ; les masses ainsi formées proviennent de la fusion d'un grand nombre de corpuscules simples à lamelles concentriques ; dans les intervalles de ces corpuscules élémentaires, il y a encore des cellules non dégénérées. Souvent, les c. de H. sont envahis par des polynucléaires que l'on trouve alors aussi dans leur voisinage.

Autour de ces masses énormes, le lobule ne comprend plus qu'une mince bande de parenchyme, laquelle est envahie par une sclérose évidente.

Dans cette zone, entrelacement très dense de faisceaux et de lamelles collagènes, de direction surtout radiaire. Dans les intervalles de ces faisceaux, rares cellules dont quelques-unes ont le noyau caractéristique du réticulum ; quelques-unes sont en mitose ; on trouve aussi des polynucléaires, des cellules éosinophiles rondes.

A mesure qu'on va de la périphérie sclérosée vers les c. de H. centraux, le tissu scléreux se relâche, les cellules réticu-

lares deviennent plus nombreuses et bientôt se mêlent à des p. c. t. irrégulièrement réparties par îlots.

Karyokinèses très nombreuses, semblant appartenir au réticulum. Infiltration de polynucléaires très importante. Artérioles nombreuses et serrées, sans doute à cause de la rétraction d'ensemble, affectant souvent un trajet hélicin.

Dans la zone sclérosée, quelques grandes cellules vacuolaires bourrées de grains faiblement chromatiques (résidus des noyaux pycnosés).

EXPÉRIENCE XV. — Chat 61 (XV/1). Survie, 14 jours.

Irradiation le 13 juillet 1911 (âge ,15 jours). Poids, 220 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 150 mm. ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 4,75 amp. et 1,5 milliamp. ; étincelle équivalente, 16 cm. ; dose incidente, III (lumière du jour).

Sacrifice le 27 juillet ; survie ,14 jours. Poids, 305 gr. Animal très bien portant.

Examen macroscopique. — Le thymus est réduit à une masse opaque multilobée, de forme très tourmentée, incluse dans un milieu transparent œdémateux. Poids de la masse totale : 0 gr. 23.

Examen microscopique. — Lobules très réduits, formant des masses coupées en sens divers, composés de parties arrondies, parfois cohérentes entre elles sur de grandes étendues. Espaces conjonctifs très larges, œdémateux, très riches en cellules diverses.

Parenchyme. Pas de distinction entre les deux zones. Stroma dense ; les cellules du stroma ont leurs noyaux typiques, un protoplasma dense sans limites visibles. En outre, cellules à noyaux atypiques, de nature incertaine ; parmi elles, nombreuses p. c. t. moins serrées que dans la médullaire normale.

Mitoses extrêmement nombreuses dans toute l'épaisseur du parenchyme. Pas d'éléments dégénératifs.

Au centre des lobules, ébauche de formation médullaire avec stroma moins dense à cellules plus ou moins évoluées vers le type Hassallien ; quelques très grosses cellules à granulations

chromatiques. Les c. de H. proprement dits sont très rares et très petits, moins développés que normalement.

Membrane basale très nette dans les préparations au micro-ponceau ; il en part des tractus collagènes radiaires à trajet court. Pas de sclérose véritable.

Espaces conjonctifs très larges, remplis de fibrine. Eléments cellulaires très nombreux : lymphocytes, myélocytes neutrophiles, grosses cellules à protoplasma abondant et noyau volumineux, cellules rondes éosinophiles, polynucléaires de toutes sortes, globules rouges à noyau. Ces éléments sont soit disséminés, soit groupés en amas très denses à la surface des lobules.

Pas de polynucléose dans le parenchyme.

Absence totale de tissu adipeux dans les espaces conjonctifs.

EXPÉRIENCE XVI. — Chat 62 (XV/2). Survie, 14 jours.

Irradiation le 13 juillet 1911 (âge, 15 jours). Poids, 205 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 152 mm. ; durée, 44 min. ; intensité moyenne, 4,75 amp. et 1 milliamp. ; étincelle équivalente, 18 cm. ; dose incidente, III fort (lumière du jour).

Sacrifice le 27 juillet 1911 ; survie, 15 jours. L'animal a été sacrifié par erreur ; on le destinait à une survie plus prolongée ; de la sorte cette expérience, identique à la précédente, fait double emploi avec elle.

Examen macroscopique. — Thymus identique au précédent ; même aspect œdémateux. Poids de la masse totale : 0 gr. 45, dans lequel le thymus lui-même n'entre que pour une faible partie.

Examen microscopique. — Pièce absolument semblable à la précédente sous tous les rapports et dans ses moindres détails.

EXPÉRIENCE XVII. — Chat 41 (V/2). Survie, 16 jours.

Irradiation le 21 mars 1911 (âge, 24 jours). Poids, 275 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale non mesurée ; durée, 42 min. ; intensité moyenne, 2,75 amp. et 2,5 milliamp. ; dose incidente, III dépassée (lumière du jour).

Sacrifice le 6 avril 1911, survie, 16 jours. Poids, 465 gr.

Examen macroscopique. — Thymus net, mais évidemment réduit de volume, et d'aspect œdémateux. Ganglion préthymique très apparent. Poids, thymus et ganglion, 0 gr. 51.

Examen microscopique. — Les lobules sont de dimensions inférieures à la normale, mais pourtant nettement supérieures à celles qu'ils présentent dans les stades précédents. Les espaces conjonctifs sont fortement dilatés.

Parenchyme : la substance médullaire est *complètement remplacée et exclusivement représentée* par des c. de H. Immédiatement en dehors de ceux-ci commence la substance corticale, d'aspect normal, régulièrement infiltrée de p. c. t. A la périphérie, couche marginale pauvre en p. c. t. et riche en cellules réticulaires très serrées ; cette *Randschicht*, de netteté variable suivant les lobules, est riche en mitoses ; on y trouve aussi d'assez nombreux polynucléaires.

Les mitoses existent dans toute l'étendue du lobule, mais celles de la périphérie sont plus nombreuses et plus volumineuses.

C. de H. de tailles variables, les uns normaux, les autres volumineux ; plusieurs sont infiltrés de polynucléaires.

Espaces conjonctifs : on y trouve un grand nombre de pelotons adipeux, dans lesquels on peut suivre toutes les étapes de l'évolution de la cellule adipeuse. Epanchement fibrineux abondant constitué par un chevelu de fibres grenues.

Comme éléments cellulaires inclus on trouve : de nombreux polynucléaires neutrophiles ; de nombreuses cellules rondes à protoplasma dense et noyau rond (mononucléaires ou plasmazellen ?) ; des lymphocytes ; des cellules rondes à protoplasma éosinophile. Quelques rares cellules géantes analogues à celles décrites dans l'expérience XIV. Nombreux lymphatiques contenant des leucocytes de divers types, ou ne contenant rien qu'un coagulum de lymphe. Mitoses nombreuses, de dimensions diverses.

EXPÉRIENCE XVIII. — Chat 43 (VII/1). Survie, 19 jours.

Irradiation le 4 avril 1911 (âge, 26 jours). Poids, 430 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 155 mm. ; durée, 25 min. ; intensité moyenne, 5,5 amp. et 3 milliamp. ; dose incidente, III (lumière du jour).

Sacrifice le 23 avril ; survie, 19 jours. Poids, 525 gr. Animal très bien portant. Estomac plein. Ganglions préthymique et mésentériques très développés.

Examen macroscopique. — Thymus très réduit. Poids, 0 gr. 22.

Examen microscopique. — Lobules très réduits, séparés par des espaces conjonctifs de deux ordres : les uns très larges, occupés par un tissu lâche riche en pelotons adipeux, les autres plus minces, subdivisant les espaces circonscrits par les précédents, en territoires plus petits (lobulins) ; ceux-là sont denses et très infiltrés de cellules.

Les cellules adipeuses se rencontrent à tous les stades de leur développement. Les cellules libres dans le tissu conjonctif sont : les cellules rondes à protoplasma éosinophile (très nombreuses) ; des polynucléaires, la plupart neutrophiles (très nombreux) ; des mononucléaires de toutes tailles ; des cellules en karyokinèse, dont la nature ne peut être déterminée ; quelques cellules géantes.

Nombreux amas interstitiels de lymphocytes ; ces mêmes lymphocytes remplissent aussi par places de nombreux vaisseaux, probablement lymphatiques, où ils sont mêlés à de rares polynucléaires.

Lobules : dans chacun, on distingue deux zones : la corticale, d'étendue normale, et la médullaire, réduite, à très peu de chose près, aux seuls c. de H.

La corticale est sclérosée : sa couche périphérique est constituée par un stroma de tissu conjonctif très dense, à fibrilles fines, pauvre en cellules ; cette zone se continue sans limite nette avec la couche plus interne, qui est riche en p. c. t. et a l'aspect de la corticale normale. Dans le stroma conjonctif périphérique, nombreuses cellules réticulaires incluses, ce qui

montre bien que cette zone appartient au lobule ; certaines de ces cellules sont isolées dans une gangue fibrillaire ; parfois en même temps qu'elles, et, semble-t-il, *dans leur protoplasma* il y a aussi des p. c. t. On trouve enfin des noyaux à caractères intermédiaires, qu'on ne sait pas rattacher à l'une ou à l'autre de ces catégories de cellules. Ce qu'il y a de plus frappant, ce sont des groupes inclus dans une gangue conjonctive et composés d'une cellule réticulaire typique, adjacente à plusieurs cellules plus ou moins semblables aux p. c. t. typiques. Très nombreuses mitoses dans toute la corticale C. de H. beaucoup plus gros qu'à l'état normal, et constituant souvent à eux seuls toute la médullaire ; parfois isolés au centre d'une cavité kystique ; ils contiennent souvent des polynucléaires ou des noyaux typiques du réticulum.

EXPÉRIENCE XIX. — Chat 66 (XVI/1). Survie, 20 jours. Irradiation très forte.

Irradiation le 4 octobre 1911 (âge, 16 jours). Poids, 350 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 125 mm. ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 1,2 milliamp. ; étincelle équivalente, 18 cm. ; dose incidente, IV, *largement dépassée* (au grand jour).

Sacrifice le 24 octobre (survie, 20 jours). L'augmentation de poids a été continue et régulière. Poids, 505 gr.

Examen macroscopique. — Thymus très diffluent, pourtant nettement différenciable ; on peut le disséquer assez exactement. Poids, 0 gr. 80.

Examen microscopique. — Lobules un peu plus petits qu'à l'état normal. Espaces conjonctifs très larges occupés en majeure partie par des lobules adipeux. Distinction très nette entre la corticale et la médullaire.

Parenchyme : corticale absolument normale. Médullaire également normale, sauf que l'on n'y voit pas de c. de H. typiques, mais seulement des plaques de cellules réticulaires à l'état pur, sans dégénérescence cellulaire ni aspect aplati des cellules concentriques.

Espaces conjonctifs. Les espaces interlobulaires sont surtout occupés par de la graisse. Dans les petites fentes de subdivision interlobulinaires, amas de cellules rappelant le tissu myéloïde, toujours au contact du parenchyme. On y trouve : les grandes cellules éosinophiles, très nombreuses et très grosses, de forme et de dimension variées, à noyau chromatique ou vésiculeux ; de très rares lymphocytes, presque tous assez riches en protoplasma et montrant toutes les transitions jusqu'à de grands myélocytes neutrophiles (beaucoup de mitoses dans ces cellules) ; grosses cellules à protoplasma grenu mais à noyau réniforme ; quelques polynucléaires.

Vaisseaux lymphatiques contenant beaucoup d'éléments du même genre.

EXPÉRIENCE XX. — Chat 67 (XVI/2). Survie, 20 jours. Irradiation modérée, moitié moindre que dans l'expérience précédente.

Irradiation le 4 octobre 1911 (âge, 16 jours). Poids, 300 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 135 mm. ; durée, 20 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 1,2 milliamp. ; étincelle équivalente, 18 cm. ; dose incidente, II 1/2 (lumière du jour).

Sacrifice le 24 octobre (survie, 20 jours). Augmentation de poids normale et très régulière. Poids, 535 gr.

Examen macroscopique. — Thymus assez compact, ferme et rosé. Poids, 1 gr. 12.

Examen microscopique. — Thymus sensiblement identique à un thymus normal ; chacun des divers tissus occupe l'étendue normale. Tissu conjonctif très peu développé, avec de tout petits lobules adipeux adultes dans les carrefours.

Parenchyme. C. de H. moins nombreux que normalement. Quelques flots de tissu médullaire à la périphérie des lobules. A part cela rien d'anormal.

Espaces conjonctifs. On y trouve quelques cellules de la série lymphatique : cellules éosinophiles, très rares lymphocytes ; grands mononucléaires à noyau en bissac ; quelques polynucléaires. Mais ces cellules ne sont jamais groupées en amas.

EXPÉRIENCE XXI. — Chat 40 (VI/1). Survie, 23 jours.

Irradiation le 6 mars 1911 (âge, 20 jours). Poids, 430 gr.

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 155 mm. ; durée, 1 h. 20 ; intensité moyenne, 3 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente, III un peu faible (lampe Nernst). Poids le 15 mars, 535 gr.

Sacrifice le 29 mars ; survie, 23 jours. Poids, 820 gr. Animal très bien portant.

Examen macroscopique. — Thymus bien développé, ferme, de coloration rosée. Poids, 1 gr. 20.

Examen microscopique. — Au faible grossissement, structure absolument normale, tant pour les lobules que pour les espaces conjonctifs.

Au fort grossissement : les espaces interlobulaires contiennent les grosses cellules habituelles, à protoplasma éosinophile ; quelques cellules aplaties de nature conjonctive ; des lymphocytes. Nombreux lymphatiques ne contenant absolument rien.

Parenchyme normal. C. de H. extrêmement rares et très petits, souvent monocellulaires.

En somme, thymus très peu modifié ; mais il faut remarquer que la dose incidente de rayons a été particulièrement faible.

EXPÉRIENCE XXII. — Chat 69 (XVII/2). Survie, 25 jours.

Irradiation le 3 octobre 1911 (âge, 44 jours). Poids, 440 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 141 mm. ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 3,50 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 14 cm. ; dose incidente, IV (lumière du jour).

Sacrifice le 28 octobre (survie, 25 jours). Depuis une semaine environ on a remarqué une plaque de radioépidermite occupant toute la région irradiée, et se manifestant par de la dépilation et une légère exsudation purulente (sans ulcération vraie). L'animal a pourtant augmenté de poids régulièrement. Poids, 625 gr. On trouve à l'autopsie un épanchement pleural dû côté droit sans lésions pulmonaires.

Examen macroscopique. — Thymus très réduit, composé

d'une masse œdémateuse contenant des grains disséminés.
Poids total, 0 gr. 43.

Examen microscopique. — Lobules très réduits, espaces conjonctifs très larges.

Parenchyme. Chaque lobule présente les trois zones suivantes : 1° une zone périphérique (Randschicht) constituée par deux ou trois épaisseurs de cellules réticulaires à peu près dépourvues de p. c. t. ; celles-ci apparaissent peu à peu à mesure qu'on s'enfonce vers la médullaire (fig. X) ; 2° une zone ayant la structure typique de la corticale (p. c. t. très serrées à noyau rond) ; 3° une zone restreinte ayant la structure de la médullaire, et où les cellules du stroma évoluent par places en cellules hassalliennes.

Dans la même coupe, on trouve un nodule qui est évidemment du parenchyme thymique et dont la structure est purement épithéliale.

La surface des lobules adhère avec le tissu conjonctif interlobulaire et se confond insensiblement avec lui.

Tissu conjonctif très dense. Trame fibrillaire abondante ; quelques pelotons adipeux. Peu de leucocytes. Certains vaisseaux sont pleins de petites cellules.

EXPÉRIENCE XXIII. — Chat 31 (III/2). Survie, 30 jours.

Irradiation le 11 janvier 1911 (âge, 3 mois). Poids, 1165 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 117 mm. ; durée, 43 min. ; intensité moyenne, 3 amp. et 2 millamp. ; dose incidente, IV dépassée (lampe Nernst).

Sacrifice le 10 février (survie, 30 jours). Poids, 1545 gr. Animal très bien portant, d'un poids supérieur à la moyenne.

Examen macroscopique. — Thymus assez volumineux, mais perdu au milieu d'une masse graisseuse où on le distingue mal. Pesée inutile de ce fait.

Examen microscopique. — Architecture normale, sauf un léger élargissement des espaces conjonctifs au niveau des carrefours.

Espaces interlobulaires : en certains points, ils sont char-

gés par un tissu d'aspect myéloïde très dense, qui comprend beaucoup de cellules à protoplasma éosinophile et noyau rond; beaucoup de cellules rondes, à noyau rond et protoplasma non coloré (myélocytes neutrophiles ?) ; des leucocytes de tous ordres ; de très nombreux lymphocytes. Ces amas cellulaires sont souvent accolés à des lobules, mais certainement extralobulaires, car dans les préparations colorées au Mallory ou au picro-ponceau, on trouve toujours la basale entre eux et le parenchyme.

Pas de cellules géantes.

Quelques vaisseaux lymphatiques contenant des lymphocytes et quelques autres leucocytes.

Quelques petits pelotons adipeux.

En outre, assez nombreux cristaux en forme de feuilles composées (feuilles de marronnier), qui se colorent en rose par l'éosine.

Lobules : corticale normale. Les p. e. t. sont de deux types distincts, entre lesquels existent peut-être des intermédiaires: petit lymphocyte à noyau dense et fortement colorable, et grand lymphocyte à noyau plus clair ; certains de ceux-ci se distinguent à peine des noyaux du réticulum.

Dans la médullaire, le type grand et clair prédomine. Peu ou pas de c. de H. proprement dits ; on trouve seulement à leur place des cellules réticulaires isolées ou groupées, à noyaux volumineux, vésiculeux et clair, à corps cellulaire souvent étoilé.

Mitoses peu nombreuses.

Analyse des modifications produites dans ces expériences.

Si l'on a lu avec soin cette longue série d'observations, on a pu se rendre compte que les phénomènes constatés dans les différents stades chronologiques qui suivent la roentgénisation s'enchaînent d'une façon parfaite; sauf

quelques rares exceptions qui peuvent être mises sur le compte d'une différence soit dans les doses de rayons absorbés, soit dans les âges respectifs des animaux, chacune de ces pièces représentent les phases consécutives d'un même processus régulier et sans à-coups. C'est cet enchaînement de phénomènes qu'il nous faut maintenant analyser; après avoir jeté un coup d'œil d'ensemble sur la marche générale des modifications macroscopiques et microscopiques subies par le thymus, nous reprendrons l'étude méticuleuse des faits que l'on observe au cours de ce processus dans chacun des éléments constitutifs de l'organe.

I. — MODIFICATIONS MACROSCOPIQUES.

Ce qu'il convient de remarquer tout d'abord, c'est que l'évolution générale que subit le thymus après la roentgénisation pourrait être figurée par une courbe qui, descendant d'abord d'une façon assez brusque, atteindrait son minimum entre le douzième et le quinzième jour, et remonterait ensuite progressivement pour avoisiner, vers le trentième jour le niveau de son point de départ. En d'autres termes, l'irradiation produit dans l'organe un processus involutif qui se traduit par une atrophie rapide, processus qui fait place bientôt à un phénomène inverse, à une régénération progressive, aboutissant à la reconstitution d'un thymus sensiblement identique à ce qu'il était avant tout traitement.

Ce double phénomène, involution d'abord, régénération ensuite, avait été parfaitement observé par Rudberg, en 1907, et nous ne pouvons que confirmer, à cet égard, les données recueillies par cet observateur. Du reste, dès

1903, Heineke avait fait des observations semblables pour les autres organes lymphoïdes, notamment les ganglions, et si, en ce qui concerne le thymus, la régénération post-involutive lui échappa, c'est que ses expériences concernant cet organe ne furent pas assez prolongées et que la survie des animaux ne fut pas suffisante pour laisser au thymus le temps de se régénérer.

Il est difficile cependant d'indiquer par une courbe ou par un tableau ces variations progressives dans le poids de l'organe; on sait, en effet combien le thymus varie de poids, à l'état physiologique, suivant l'âge du sujet (voir chap. I), et une telle courbe ne pourrait se présenter avec la régularité désirable, que si les animaux expérimentés avaient tous, non seulement le même âge, mais encore le même poids, conditions absolument irréalisables dans une longue série d'expériences. Voici pourtant, à titre de points de repère, quelques chiffres pondéraux pris dans les stades successifs du processus, et indiquant, en grammes, le poids brut du thymus et surtout, chiffre beaucoup plus significatif, son poids relatif rapporté à 1.000 grammes d'animal (1).

Temps écoulé depuis l'irradiation	Poids du thymus	Pois relatif pour 1,000
24 heures	1,28	7,315
3 jours	0,59	2,564
5 —	0,42	1,909
8 —	0,33	1,040
14 —	0,23	0,754
16 —	0,51	1,096
20 —	0,80	1,58
30 —	Volumineux mais non pesé à cause de la graisse. Se présente à la coupe avec les caractères d'un thymus normal.	

(1) A vrai dire, nous avons choisi ces exemples en les sélectionnant comme répondant le mieux à la réalité des faits ; il faut reconnaître

Nous pouvons ainsi établir, par l'examen comparatif très soigneux des poids, des volumes, des aspects exté-

qué pris au hasard, les chiffres n'auraient pas fourni cette courbe régulière et significative. Cela tient à deux motifs : le premier, c'est que nos animaux étant d'âges très dissemblables, les poids de leurs thymus devaient, indépendamment de toute lésion expérimentale, varier, tant dans leur chiffre absolu que dans leur chiffre relatif ; le second, c'est que souvent la pesée du thymus nous est apparue comme absolument illusoire ; en effet, la glande est souvent environnée de graisse, comme dans le dernier exemple du tableau ci-dessus et, vu l'impossibilité de séparer exactement le tissu glandulaire du tissu adipeux, il est inévitable, en pareil cas, de commettre des erreurs grossières, soit que l'on pèse comme thymus ce qui n'en est pas, soit au contraire que l'on élimine comme graisse une partie du parenchyme glandulaire ; dans d'autres cas, le thymus est infiltré d'œdème en quantité telle, que la pesée doit fatalement porter sur une masse globale, dans laquelle le parenchyme thymique n'entre que pour une faible part. Or, comme le seul poids qui importe est celui du parenchyme lui-même, on voit combien ces données pondérales sont dépourvues de précision. La courbe générale que nous indiquons plus haut n'en perd du reste rien de son exactitude ; mais c'est surtout par les données de l'examen microscopique que nous pourrions affirmer sa véracité.

À ce propos, il est utile de faire remarquer combien on doit se méfier des données numériques « trop exactes » de Rudberg, qui, pour chaque animal examiné, donne à 1 centigramme près, non seulement le poids du thymus, mais encore les poids respectifs du tissu conjonctif et du parenchyme, et dans ce dernier, les poids respectifs de la substance corticale et de la médullaire ; ces données, établies par la méthode de la projection des images sur cire, suivie du découpage et de la pesée des différentes parties, ont certainement coûté à Rudberg un travail considérable, auquel il convient de rendre hommage, mais dont on peut contester l'utilité. Il faut avoir été à même d'effectuer des mesures de ce genre, comme nous l'avons fait, pour se rendre compte de la difficulté réelle, et souvent de l'impossibilité absolue de distinguer et de disséquer nettement le thymus de la graisse ambiante ; de faire le départ précis sur une coupe entre un lobule et le tissu conjonctif qui l'entoure, et à plus forte raison dans certaines pièces expérimentales, entre la corticale et la médullaire. D'autre part, quelle signification donner à l'accroissement d'un tissu conjonctif gonflé par l'œdème, comme cela arrive souvent, et dont le poids déterminé par une telle méthode représentera non pas celui des éléments conjonctifs propres à l'organe, mais surtout celui de l'eau qui est venue secondairement l'infiltrer ? Il y a lieu de ne considérer les pesées en apparence si précises de Rudberg que comme des indications approximatives n'ayant aucune valeur absolue. C'est de la pseudo-précision, sans plus.

rieurs; des modifications constatées au microscope, le tout mis en parallèle avec les conditions physiques et pondérales du sujet, que, dès le début du troisième jour qui suit l'irradiation, la réduction commence à se faire sentir. Au cinquième jour, cette réduction est déjà énorme, au point d'atteindre 70 à 80 p. 100 de la masse de l'organe. Entre le douzième et le quinzième jour, période où la réduction atteint son maximum, le parenchyme thymique peut avoir perdu 90 et même 93 p. 100 de son poids (0 gr. 23 chez un chat d'un mois, au lieu de 3 gr. 20, poids normal à cet âge).

C'est à ce stade de réduction formidable que débute la régénération de l'organe, ou plutôt (car, comme nous le verrons plus loin, la régénération cellulaire apparaît au microscope bien plus précocement), c'est à ce stade que l'atrophie macroscopique s'arrête et que débute la croissance progressive de la glande; dix jours après, le thymus aura déjà repris un volume notable, pour, en fin de compte, acquérir de nouveau son poids et son aspect antérieurs aux environs du trentième jour qui suit l'exposition. On peut donc dire qu'en un mois le cycle complet est effectué, chacune des deux phases de ce cycle occupant approximativement une moitié de ce laps de temps.

L'aspect extérieur du thymus, pendant cette période, présente des caractères assez divers. Pendant les premiers jours, on note peu de changements dans la consistance de la glande qui reste ferme, dans son architecture qui reste dense, dans sa coloration qui reste rosée. Mais, à mesure que la réduction du parenchyme s'effectue, on voit tous ces caractères se transformer; le thymus devient mou, lâche et grisâtre; puis, lorsque l'atrophie est à son

comble, son parenchyme n'est plus représenté que par des îlots glandulaires disséminés dans un tissu transparent, et apparaissant, à l'œil nu, sous forme de grains arrondis du volume d'une tête d'épingle métallique. Parfois, ces grains, séparés les uns des autres par des distances assez grandes, se trouvent épars dans une lame mince de tissu conjonctif, adhérente à la face postérieure du sternum; il suffit d'attirer le sternum en avant, suivant la manœuvre indiquée page 12, pour apercevoir cette mince lame diaphane retenant dans son épaisseur quelques nodules opaques. D'autres fois, le tissu conjonctif du thymus est, au contraire, gonflé par l'œdème; on a alors affaire à une masse translucide, relativement volumineuse, de consistance gélatineuse, au milieu de laquelle, par transparence, les mêmes grains glandulaires apparaissent inclus, comme une série de pièces anatomiques au sein d'un bloc de celloïdine, ou encore à la façon d'un groupe de poissons retenus captifs dans un bloc de glace transparente.

Puis survient la phase de régénération, pendant laquelle se produit un phénomène inverse, si bien qu'entre le vingt-cinquième et le trentième jour, le thymus a repris sa consistance et sa coloration primitives et apparaît comme un organe qui n'aurait jamais subi aucune modification.

II. — MODIFICATIONS MICROSCOPIQUES.

Le microscope permet d'apercevoir, au cours des stades successifs que nous venons d'étudier à l'œil nu, deux ordres de faits qui, tout en étant connexes, sont d'un genre et d'une observation très différents : tout d'abord,

l'examen à un faible grossissement nous renseigne sur les variations architecturales de l'organe, sur les modifications survenues dans les rapports réciproques des différents tissus, en un mot sur la configuration générale du thymus au cours de son évolution post-röntgénienne; cette étude n'est, en quelque sorte, que le complément de l'examen macroscopique, qu'elle complète et éclairecit. Ensuite, le fort grossissement nous rendra compte des phénomènes survenus dans chaque région de l'organe, modifications structurales et cytologiques qui, dans le cas particulier, sont de beaucoup les plus intéressantes et les plus complexes. On a pu constater, en lisant nos protocoles d'expériences, que toujours nos examens ont été conçus suivant cette ordonnance uniforme; nous allons maintenant faire l'exposé synthétique des données qui ressortent de ces observations.

A. Modifications architecturales. — Il faut laisser passer la première journée, et une partie de la seconde, avant d'assister à une modification appréciable dans les rapports du parenchyme et du tissu conjonctif. Dans les vingt-quatre premières heures, en effet, l'architecture se montre, à un faible grossissement, avec ses caractères ordinaires. Au bout de trente-quatre heures, apparaît un élargissement déjà très manifeste des espaces conjonctifs interlobulaires, en même temps que les lobules apparaissent réduits de volume, non seulement par rapport à ces espaces, mais même dans leurs dimensions absolues. C'est essentiellement dans ces deux termes, élargissement des espaces conjonctifs, réduction de la substance parenchymateuse, que vont, dès lors, se résumer les mo-

difications progressives auxquelles nous allons assister. En même temps, on peut remarquer dans l'intérieur des lobules — et cela ne sort pas du cadre des modifications architecturales appréciables à la loupe — que les deux zones corticale et médullaire, si nettement distinctes sur le sujet normal, perdent leurs caractères différentiels, le parenchyme tout entier semblant constitué par une substance homogène qui présente uniformément la teinte claire de la médullaire normale.

A mesure que nous avançons dans les stades qui suivent le second jour après l'irradiation, nous voyons les lobules se rapetisser, les espaces interlobulaires s'élargir. A partir du sixième jusqu'au quatorzième jour, ce double caractère prend une intensité remarquable. On voit alors (fig. III) le parenchyme, réduit à quelques petits îlots complètement séparés les uns des autres, se disposer en archipel au milieu de véritables océans de tissu conjonctif lâche, plus ou moins infiltré de liquide fibrineux. Ce tissu conjonctif prend d'ailleurs, suivant les cas, des allures très dissemblables. C'est ainsi que sur certaines pièces, les espaces interlobulaires apparaissent, au contraire, comblés par un tissu très dense au milieu duquel le parenchyme se détache en îlots plus clairs; les lobules, au lieu d'apparaître distants et clairsemés, semblent soudés au moyen d'un ciment abondant et dense. En réalité, il ne s'agit là que d'une variation dans la constitution du tissu conjonctif interlobulaire. Lâche et œdématié dans le premier cas, dense et serré dans le second, ce tissu présente, là comme ici, la même ampleur exagérée, et le parenchyme la même diminution. Ces formes répondent respectivement aux descriptions ma-

microscopiques que nous avons données plus haut, et d'après lesquelles les îlots parenchymateux sont trouvés disséminés tantôt dans une lame conjonctive sèche, tantôt dans une masse hyaline oedémateuse. Sans qu'on

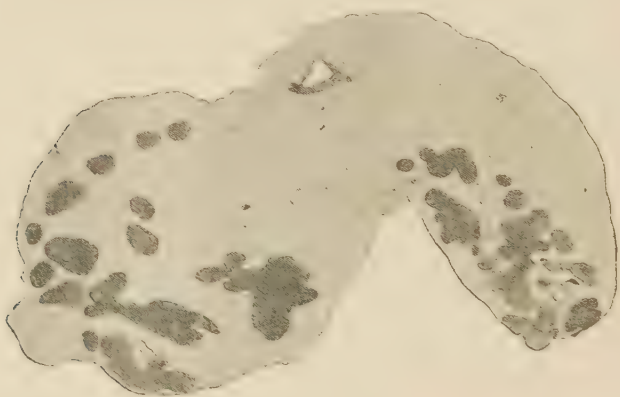


FIG. III

Thymus de chat (n° 62), quatorze jours après la roentgénisation. *Zenker*.
Hémalum-éosine. $G = 8$ diamètres $1/2$. Coupe transversale totale du thymus vue à la même échelle que les fig. I et XI.

Esquisse montrant la réduction du parenchyme (régions sombres) par rapport aux espaces interlobulaires oedématisés (rouge clair).

puisse donner une explication satisfaisante de ces variations d'aspect, il est à noter que la forme de sclérose sèche s'est plutôt rencontrée chez ceux de nos animaux dont l'état général n'était pas parfait: c'est d'ailleurs l'aspect que l'on trouve, en dehors de toute irradiation, chez les animaux malades ou athrepsiques: les animaux parfaitement bien portants nous ont, au contraire, montré de préférence la forme oedémateuse avec espaces conjonctifs distendus et lâches.

C'est à partir du stade de seize jours que les caractères involutifs jusqu'ici progressifs commencent à rétrocéder.

Ce qui apparaît en premier lieu, c'est le retour d'une différenciation tranchée entre la corticale et la médullaire dans chaque lobule; la médullaire est encore très bouleversée à ce moment, puisque, comme nous le verrons à un examen plus approfondi, elle se trouve surtout constituée par d'énormes corpuscules de Hassall; mais bientôt l'aspect classique de la corticale sombre entourant une médullaire plus claire réapparaît en même temps que les lobules reprennent peu à peu l'ampleur qu'ils avaient perdue. Dès le vingtième jour, même lorsque la dose de rayons reçue a été forte (exp. XIX), les lobules ont repris des dimensions notables, et les espaces conjonctifs se sont considérablement rétrécis. Ce processus de *restitutio ad integrum* se poursuit dès lors régulièrement, et, dans les pièces examinées aux vingt-troisième, vingt-cinquième et trentième jour, on peut voir le thymus récupérer d'une façon complète ses caractères primitifs. Ainsi, l'enchaînement des phénomènes vus à la loupe sur une coupe rend admirablement compte de ce que l'on avait pu constater à l'œil nu : réduction progressive du parenchyme avec élargissement des espaces conjonctifs pendant les deux premières semaines, processus exactement inverse pendant les deux suivantes.

B. Modifications histologiques. — Et maintenant, il nous faut examiner de plus près quel a été le mécanisme intime de ce double processus. Comment les lobules se sont-ils rapetissés, quels éléments ont-ils perdus, de quelle façon ces éléments ont-ils disparu? Comment s'est ensuite produite la poussée proliférative qui a refait de cet

organe devenu rudimentaire une glande normale ? C'est ce qu'une analyse soigneuse de nos pièces va nous apprendre.

Rudberg, décrivant les phénomènes microscopiques qu'il avait constatés dans ses expériences, avait préféré étudier dans une vue d'ensemble l'enchaînement général des faits, examinant synthétiquement toute la phase involutive d'une part, toute la phase de régénération de l'autre. Cette méthode a l'avantage évident de mettre sous les yeux du lecteur un tableau pour ainsi dire synoptique des phénomènes constatés. Il a, par contre, l'inconvénient d'être fatalement soit inexact, soit obscur. En effet, les phénomènes ne sont nullement synchrones dans toutes les parties constituant de l'organe : à tel stade où le réticulum, par exemple, se trouve en pleine involution, les petites cellules sont déjà en voie de régénération, et ainsi de suite. Par conséquent, si l'on veut décrire d'une façon parallèle l'évolution chronologique de tous les éléments, on se trouvera fréquemment en face de chevauchements embrouillés que l'on ne pourra négliger sous peine d'inexactitude, et sur lesquels on ne pourra s'étendre sans compromettre la clarté de la description.

Il nous paraît préférable, pour éviter toute obscurité, de séparer artificiellement les divers éléments qui entrent dans la composition du parenchyme thymique et de les suivre, chacun à son tour, à travers les différents stades de l'involution et de la régénération. Ce n'est que par la suite, lorsque les faits relatifs à chaque partie du thymus seront bien connus, que nous reprendrons dans une étude d'ensemble la marche générale des phénomènes dans l'or-

dre chronologique de leur apparition, tirant, en bonne logique, un résumé synthétique des faits, de leur étude analytique préalable.

Nous allons donc dès à présent étudier minutieusement les modifications subies à la suite de l'irradiation par les petites cellules thymiques tout d'abord, puis par le réticulum et les corpuscules de Hassall, enfin par les espaces conjonctifs et leur contenu, réservant un dernier paragraphe à l'étude des intervention leucocytaires qui se produisent au cours du processus tant dans le parenchyme que dans les espaces interlobulaires.

a) Modifications portant sur les petites cellules thymiques.

Disons-le tout de suite, le facteur primordial de la réduction du parenchyme thymique pendant les jours qui suivent la röntgénisation, c'est la disparition des petites cellules thymiques. Ici, comme dans toutes les formations lymphoïdes, le lymphocyte (disons la cellule lymphocytiforme en ce qui concerne le thymus, pour ne rien préjuger) constitue la portion de beaucoup la plus importante du parenchyme; l'ensemble de ces éléments réalise à lui seul les quatre cinquièmes au moins de la masse totale; eux partis, on conçoit que l'atrophie consécutive sera considérable.

Cette disparition des petites cellules s'effectue en deux temps successifs : 1° nécrobiose; 2° liquidation de leurs débris par les cellules du réticulum devenues pour la circonstance de véritables phagocytes. C'est ce double processus qui domine les premiers stades de l'involution röntgénienne du thymus, et que nous allons maintenant examiner dans ses détails.

Dès les premières heures qui suivent l'irradiation, les noyaux commencent à montrer des signes manifestes de dégénérescence. L'examen le plus précoce que nous ayons fait (exp. I) eut lieu trois heures et demie après la fin d'une irradiation dont la durée avait été de vingt minutes. Or, à ce stade, le processus de pycnose était déjà plus qu'ébauché, observation qui concorde d'ailleurs de tous points avec celle de Rudberg; il y a lieu de penser que la nécrobiose débute dès les premiers instants, probablement même pendant que s'effectue l'irradiation. Les noyaux intéressés les premiers sont généralement groupés par petits amas, par plages, et cela uniformément dans toute l'étendue du parenchyme. On voit ces noyaux perdre peu à peu toute structure, prendre un aspect homogène, et se transformer chacun en une boule de chromatine amorphe ayant les mêmes dimensions que le noyau primitif. Puis, très rapidement, ces sphères chromatiques se fragmentent en débris plus petits, qui se morcellent à leur tour, donnant en définitive toute une gamme de dimensions diverses, depuis la sphère primitive jusqu'au grain minuscule mesurant une fraction de μ . Généralement, ces débris chromatiques sont arrondis; plus rarement leur forme est allongée ou plus ou moins irrégulière. Au stade de trois heures et demie, il existe déjà une certaine quantité de grains de petites dimensions, preuve que le processus n'en est déjà plus à son extrême début.

Au bout de huit heures, le nombre des noyaux frappés s'est déjà considérablement accru; mais il faut noter que les nouvelles figures de pycnose se trouvent uniquement dans la corticale; cette zone est alors régulièrement infil-

trée de débris nécrotiques de toutes tailles, mélangés à des noyaux intacts, en nombre encore considérable; la médullaire, par contre, ne contient qu'un nombre très restreint de noyaux dégénérés.

Peu à peu le processus nécrotique se généralise; au bout de douze heures, le nombre des noyaux nécrosés dépasse de beaucoup celui des noyaux restés indemnes; et il est à noter que c'est toujours dans les parties les plus périphériques de la corticale que se produisent les nouvelles pycnoses. A la fin du premier nycthémère, l'aspect de la corticale est des plus caractéristiques (fig. IV); à la place des petites cellules habituelles, cette zone est absolument criblée de taches sombres de toutes tailles, dont l'abondance est d'autant plus considérable que l'on se rapproche davantage de la basale périlobulaire; ces grains chromatiques, complètement amorphes, sont fortement basophiles et se teintent en violet sombre, presque noir, par l'hématéine. Ils apparaissent libres dans le parenchyme thymique, mélangés régulièrement avec de petits noyaux restés sains, et de grands noyaux clairs du réticulum.

Mais bientôt, à mesure que la dégénérescence frappe un plus grand nombre de noyaux et que la fragmentation de ceux-ci s'accroît, la situation des grains nécrotiques dans le parenchyme se précise : au lieu d'apparaître libres au milieu des cellules saines, on les voit, soit isolément, soit par groupes nombreux, prendre place dans de petites cavités dont les parois apparaissent parfois nettement. Ces cavités sont des vacuoles creusées dans un protoplasma cellulaire, et il suffit d'y regarder de près pour avoir la conviction que les cellules ainsi vacuolisées



FIG. IV

Thymus de chat (n° 25), vingt-quatre heures après la rontgénisation. *Tellyesniczky*.
Hénalun-éosine. $G = 320$ diamètres. Vue d'un lobule de sa périphérie à son centre.

A. Espace interlobulaires contenant des leucocytes : *e*, cellule ronde à protoplasma éosinophile.
 B. Substance corticale limitée extérieurement par la basale *a* et bourrée de grains chromatiques de taille et de colorabilité variables, résultant de la pycnose nucléaire des petites cellules, et devenant moins abondants à mesure qu'on se rapproche de la médullaire.
 C. Substance médullaire : *b*, veinule; *d*, corpuscule de Hassall; *c*, cellule du réticulum hypertrophiée en voie de dégénérescence.

ne sont autres que celles du réticulum. En effet, fréquemment les groupes de débris chromatiques apparaissent très nettement circonscrits, formant une plaque à contours précis au milieu du parenchyme sain; cela est surtout manifeste dans la médullaire, où les pycnoses sont assez rares pour que de semblables amas tranchent nettement sur les régions avoisinantes restées normales; or, toujours, au milieu de ces groupes si bien délimités et qui semblent constituer un tout, on remarque la présence d'un grand noyau clair à gros nucléole, caractéristique des cellules du stroma. C'est là un fait absolument évident lorsqu'on examine les pièces entre vingt-quatre et quarante-huit heures après l'irradiation : les grains provenant de la pycnose des noyaux lymphoïdes sont englobés par les cellules du réticulum devenues rondes, et dans le sein de ces cellules transformées momentanément en phagocytes, va se passer un processus de résorption rapide par digestion intra-cellulaire.

En effet, avant même que toutes les cellules destinées à périr aient été frappées, ce travail de digestion commence pour les débris déjà phagocytés; on voit ces grains perdre peu à peu leur affinité pour les colorants nucléaires; ils deviennent plus pâles, se colorant en mauve par l'hémalun; bientôt, toute chromaticité basophile disparaît chez eux, et certains deviennent franchement éosinophiles; puis leurs contours deviennent flous, et finalement on les voit se dissoudre au sein même du protoplasma cellulaire qui leur avait donné asile. Que les grains restent isolés, qu'ils soient, au contraire, amoncelés dans les cellules réticulaires, que ces cellules restent unies à leurs voisines ou forment, au contraire,

comme nous aurons l'occasion de le décrire à propos du stroma, de vastes îlots de désintégration kystiformes, le processus est le même, la disparition des débris nucléaires a lieu sur place dans le parenchyme lui-même. C'est là un fait sur lequel nous ne saurions trop insister : le travail de liquidation des petites cellules s'effectue en entier dans les limites du lobule et sans l'intervention d'aucun élément leucocytaire; en aucun cas on ne voit de globules blancs pénétrer le parenchyme pendant cette période; en aucun cas on n'assiste à l'immigration des grains nécrotiques ni des cellules qui les contiennent soit dans le tissu conjonctif, soit dans les vaisseaux.

En quarante-huit heures, la liquidation est terminée et toute trace de grain chromatique a disparu. Dès lors, le parenchyme se trouvant dépeuplé de la plus grande partie de ses petites cellules, prend un aspect très spécial; la corticale ne contient plus que de rares petites cellules éparses au milieu des éléments du stroma devenus prédominants; à la périphérie, une bande continue de tissu parenchymateux se montre même totalement dépourvue de tout noyau lymphoïde (fig. VII); puis, à mesure qu'on s'enfonce vers la médullaire, les petites cellules restées indemnes deviennent moins rares. Dans la médullaire même, où, comme nous l'avons vu, fort peu de noyaux ont été frappés, l'abondance des petites cellules est à peu près normale, et on assiste à ce fait paradoxal, d'une médullaire plus riche en petites cellules que la corticale. Cet aspect très particulier du lobule thymique, où la richesse relative des deux zones en éléments lymphoïdes est ainsi intervertie, a été bien décrit par MM. Lucien et Parisot dans le thymus des athrepsiques sous le

nom très significatif de *thymus inverti*. Plus souvent, d'ailleurs, cette différence est à peine marquée, et la totalité du parenchyme lobulaire présente alors un aspect homogène, où il est impossible de démarquer la place respective qu'occupaient jadis la médullaire et la corticale.

Dans cette première phase de l'involution thymique caractérisée par la résorption des petites cellules, et qui se trouve terminée au bout du deuxième, ou au plus tard du troisième jour, trois points importants sont à noter.

Le premier, c'est que, contrairement aux dires de Rudberg, le processus nécrobiotique ne frappe pas *toutes* les petites cellules sans exception : en aucun cas le parenchyme ne s'est montré totalement dépeuplé de ces éléments, même après des irradiations fortes que nous pensons être au moins égales à celles que Rudberg put employer.

En second lieu, la susceptibilité des petites cellules vis-à-vis des rayons X est loin de se montrer égale pour chacune d'elles; il est absolument évident que les cellules de la médullaire sont beaucoup plus réfractaires aux rayons que celle de la corticale, et parmi ces dernières le nombre des cellules influencées par les rayons semble régulièrement croissant de la profondeur à la périphérie, ainsi que le montrent clairement l'abondance plus grande des grains chromatiques dans les régions les plus externes et, plus tard, le dépeuplement plus complet de ces mêmes régions par rapport aux zones plus profondes. Cette différence entre les réactions des diverses cellules se manifeste encore d'une autre manière : la *durée d'incubation*, pourrait-on dire, entre le moment où le coup

mortel leur est donné (irradiation) et celui où apparaissent pour elles les premiers symptômes de dégénérescence (pynose) est différente suivant les cellules envisagées; en effet, on trouve plus de noyaux pynosés au bout de huit heures qu'au bout de trois heures et demie; on en trouve plus encore quatre heures plus tard, et davantage encore au bout de vingt-quatre heures. Et cependant la cause lésionnelle a bien agi sur toutes au même moment, puisque l'irradiation a été unique.

Enfin, fait qui a bien son importance, l'irradiation produit, en même temps que la destruction des cellules adultes, la stérilisation momentanée du pouvoir mitotique dans le parenchyme thymique : pendant les quatre premiers jours qui suivent l'irradiation, il est impossible de découvrir la moindre figure de karyokinèse dans la corticale, où à l'état normal ces figures existent pourtant en abondance.

Il se produit peu de modifications en ce qui concerne les petites cellules, pendant les deux jours qui suivent la fin de leur liquidation. Il importe pourtant de noter le fait suivant : après que toute trace de débris nucléaires a disparu du parenchyme; alors que le processus de pynose et de liquidation est clos d'une façon définitive, le *nombre des petites cellules continue à baisser*. C'est là un fait dont il est facile de se rendre compte par des numérations même approximatives des petites cellules contenues dans un champ donné. Jusqu'au moment où la régénération qui va commencer aura acquis une certaine intensité, les petites cellules continueront à diminuer de nombre, et cela sans qu'on trouve une seule figure de pynose : il faut donc admettre qu'elles peuvent

quitter le parenchyme sans entrer en dégénérescence et nous verrons quels arguments on peut tirer de ce fait.

Vers le cinquième jour, un fait important se produit : c'est l'apparition de quelques rares figures de karyokinèse dans la corticale. C'est là un phénomène des plus significatifs : après cette hécatombe formidable de petites cellules, suivie d'une période de torpeur du pouvoir prolifératif des éléments subsistants, voici qu'une première ébauche de reviviscence apparaît; c'est le signe manifeste d'un début de régénération, et il faut noter combien ce début est précoce, car il survient à un stade où tous les autres éléments du thymus continuent leur involution progressive, et où le poids même de l'organe doit continuer à s'abaisser pendant bien des jours encore.

Ces premières karyokinèses apparaissent dans la corticale non loin de la ligne qui délimite normalement cette zone d'avec la médullaire. Pendant longtemps, elles restent rares, et les cellules nouvelles auxquelles elles donnent naissance sont trop peu nombreuses pour que l'aspect général du parenchyme en subisse une modification appréciable. Et, en effet, jusque vers le quinzième jour, aucune région du parenchyme ne se présente avec les caractères même approximatifs de la corticale normale; le parenchyme périphérique reste constitué par un tissu analogue à la médullaire du thymus sain. Vers le quinzième jour, à l'époque où tout travail d'atrophie semble s'arrêter pour faire place à un début de régénération générale, les karyokinèses deviennent rapidement plus nombreuses, et en quelques jours l'édification d'une zone corticale se trouve déjà fort avancée; les petites cellules nouvellement nées s'accumulent de part et d'autre de la

zone qui leur a donné naissance, repoussant en dehors les limites conjonctives du lobule et rendant peu à peu à celui-ci l'ampleur que leur absence momentanée lui avait fait perdre. Au vingt-cinquième jour, cette corticale néo-formée présente déjà une épaisseur très appréciable; mais il faut noter que jusqu'à présent la zone marginale (Randschicht) est restée étrangère à l'infiltration des petites cellules; le long de la basale, cette couche épithéliale forme comme une bande de territoire inaccessible à ces dernières (fig. X). Ce n'est que tout à fait à la fin du processus de régénération, au trentième jour, que l'infiltration de la corticale par les petites cellules est complète et que ces dernières arrivent jusqu'au contact du tissu périlobulaire; souvent, du reste, cette régénération de la corticale se fait d'une façon un peu irrégulière, par îlots plutôt que par couronne complète, et il arrive que l'on voie, alors que la régénération est presque terminée, de petites régions où le tissu médullaire semble s'insinuer dans la corticale et arriver parfois jusqu'au contact de la basale : c'est que, dans ce point, la prolifération des petites cellules a tardé à se faire.

A ce moment, la poussée karyokinétique considérable des stades précédents se ralentit; les deux zones, corticale et médullaire, ont repris leurs caractères et leurs dimensions respectives; le lobule thymique est revenu à la normale grâce au lent travail de prolifération cellulaire qui ne lui a rendu qu'en trois semaines ce qu'il avait perdu en quarante-huit heures.

On le voit, si le processus de dégénérescence et de résorption des petites cellules présente une certaine complexité, celui qui préside à leur régénération est des plus

simples : il consiste uniquement dans un travail de mitose des cellules restées en place, puis des cellules nées de ces dernières, et ainsi de suite. Le problème apparaît dès lors beaucoup plus simple que Rudberg ne l'avait posé. Il n'y a pas lieu, en effet, de se demander comment se repeuple le parenchyme thymique dans le cas où toutes les petites cellules sans exception ont disparu, puisque ce cas ne se produit jamais. Il n'y a pas lieu en tout cas de faire intervenir une immigration de lymphocytes venus du dehors : dans les artères, on ne rencontre en aucun cas d'éléments de ce genre, comme l'avoie, du reste, Rudberg; dans les lymphatiques, on en voit, par contre, beaucoup, mêlés ou non à d'autres éléments leucocytaires, mais nous nous refusons à admettre, jusqu'à nouvel ordre, comme le veut Rudberg, que le courant lymphatique dans le thymus soit centripète ; il n'y a aucune raison pour qu'il en soit ainsi.

D'ailleurs, l'explication toute naturelle de la régénération mitotique se passe fort bien de cette interprétation. Sans doute on peut admettre qu'une irradiation particulièrement puissante serait capable de dépeupler totalement le thymus de ses petites cellules; mais alors, il n'y aurait pas lieu de discuter le mécanisme de la régénération : car tout porte à croire que la *régénération ne s'effectuerait pas*.

En effet, on peut parvenir, au moyen d'une irradiation intense ou d'irradiations répétées, à stériliser définitivement le thymus, ainsi que nous le démontrons au chapitre V; et il est bien probable que ce résultat est fonction de la destruction complète de toutes les petites cellules thymiques, y compris celles qu'une irradiation modérée aurait laissées intactes.

**b) Modifications portant sur les cellules du réticulum
et les corpuscules de Hassall.**

Il est impossible de séparer dans cette étude les corpuscules de Hassall des éléments du stroma : ces deux formations sont, en effet, absolument connexes; les modifications qu'elles subissent au cours de l'involution post-rœntgénienne sont même une démonstration éclatante de leur parenté ou, plus exactement, de leurs relations généalogiques; nous les étudierons donc ensemble au cours des stades successifs du processus.

L'étude que nous venons de faire des modifications portant sur les petites cellules nous a appris déjà, en partie, de quelle façon les cellules réticulaires se comportaient dans les stades immédiatement consécutifs à la rœntgénisation; nous avons vu les grains chromatiques provenant de la désintégration des petites cellules se loger dans les vacuoles creusées au sein du protoplasma réticulaire.

C'est, en effet, dans cette nouvelle fonction phagocytaire que va se résumer la transformation de ces cellules. Mais, ici, une réflexion vient immédiatement à l'esprit : dans le thymus normal, les cellules lymphoïdes sont déjà logées dans des habitats que forment autour d'elles les cellules du réticulum; celles-ci, affectant des formes extrêmement compliquées et rameuses, délimitent par leurs prolongements et leurs anastomoses des logettes dans lesquelles prennent place les petites cellules et, dès lors, on ne voit pas, à première vue, la différence qui existe entre les rapports qui unissent stroma et petites cellules à l'état normal d'une part, stroma et débris

nucléaires après l'irradiation d'autre part. La différence est cependant capitale. A l'état normal, les petites cellules sont pour ainsi dire extérieures aux cellules réticulaires, bien qu'elles soient de toutes parts environnées par elles; si intimes que soient leurs rapports, ce ne sont pourtant (très probablement du moins) que des rapports de contiguïté, et la preuve la meilleure qu'on puisse en donner, c'est que les deux ordres d'éléments sont mobiles les uns par rapport aux autres et facilement séparables : physiologiquement, les petites cellules s'échappent du réticulum pour pénétrer dans le vaisseau qui les emportera ; expérimentalement, ces mêmes cellules peuvent être chassées très facilement par le pinceautage ou par le diapasonnage, hors du stroma cellulaire qui les *retient*, mais qui ne les *contient* pas. Bien au contraire, lorsque les petites cellules sont entrées en pycnose après l'irradiation, le phénomène est tout autre. Sans doute, au moment où le noyau commence à dégénérer, lorsqu'il se trouve réduit à une grosse boule de chromatine non encore fragmentée, il occupe dans le réticulum la même place que naguère; mais dès que la fragmentation s'est opérée, on peut reconnaître que les débris sont inclus dans le sein même du protoplasma des cellules réticulaires, qui les ont véritablement intussusceptés. La meilleure preuve qu'il s'agit bien là d'une véritable phagocytose, c'est que si on colore une coupe de la pièce fraîche au moyen de la coloration vitale au rouge neutre, ainsi que nous l'avons fait quelquefois, on aperçoit les grains inclus dans des vacuoles teintées en rouge, tandis que dans les régions où les petites cellules normales occupent leur situation ordinaire dans le réticulum,

aucune coloration n'apparaît. Pour qui connaît l'électivité du rouge neutre, c'est là la preuve manifeste qu'il s'agit bien de cavités creusées à même le protoplasma, et dans lesquelles s'effectuent des phénomènes chimiques de digestion.

Ainsi les cellules du réticulum deviennent très rapidement de véritables phagocytes. Ce caractère est à peu près général pour celles de la corticale; au contraire, dans la médullaire, celles qui remplissent ce rôle sont rares, en raison même de la rareté des pycnoses lymphocytaires dans cette région; la plus grande partie d'entre elles conservent pendant plusieurs jours leurs caractères normaux.

A mesure que la position des petites cellules, d'extérieure qu'elle était, est devenue intérieure par rapport aux cellules du stroma, celles-ci changent de forme; et la raison en est toute simple : à l'état normal, l'élément lymphoïde étouffe par son abondance l'élément épithélial; mais à partir du moment où le premier disparaît, bien plus, au moment où les noyaux ou leurs débris ont été absorbés par les cellules réticulaires et contribuent ainsi par leur présence à les gonfler, ces dernières s'épanouissent à leur gré; de grêles et rameuses, elles deviennent globuleuses, ventruës, et leur transformation est telle qu'elles deviendraient méconnaissables si leur noyau si caractéristique n'était pas là pour lever tous les doutes sur leur nature. C'est sous cette forme que nous les observons à partir de la douzième heure.

Bientôt, quelques-unes de ces cellules arrondies prennent un caractère nouveau : elles perdent les connexions qui les unissaient à leurs voisines et s'isolent dans de pe-

tites cavités kystiques. C'est ainsi que, pendant le deuxième nycthémère, la corticale apparaît remplie de plaques granuleuses sombres, qui, à un fort grossissement, ne sont autre chose qu'une cellule réticulaire, avec son

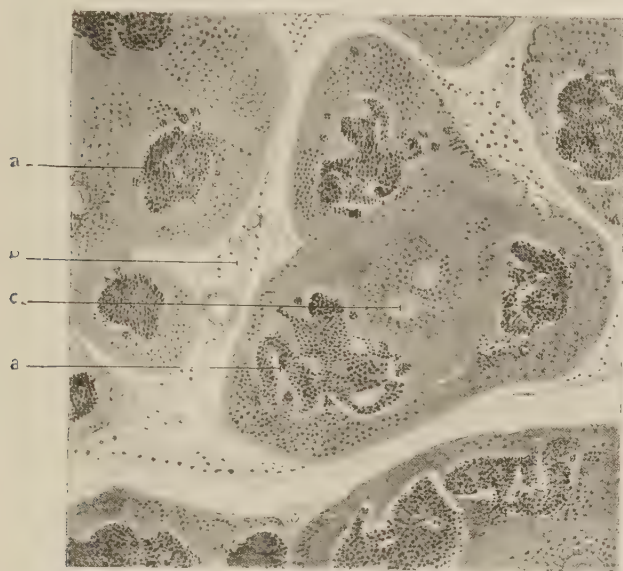


FIG. V

Thymus de chat (n° 39), trente-quatre heures après la roentgénisation. Zenker. Hémalun-éosine. $G = 50$ diamètres. Esquisse montrant l'aspect kystique des îlots de désintégration dans les lobules.

a, a, îlots de désintégration; *b*, espace interlobulaire; *c*, centre d'un lobule et corpuscule de Hassall.

noyau caractéristique, farcie de grains chromatiques et environnée par une fente circulaire qui l'isole du reste du parenchyme (fig. VI, *b*). Mais il y a plus: en certains points ces cellules ainsi isolées sont entassées par groupes considérables dans de vastes cavités kystiformes; parfois ces îlots de désintégration constituent des masses tellement

considérables qu'on les aperçoit à l'œil nu ou à la loupe sous forme de régions plus foncées disséminées, au nombre de 3 à 6 dans la coupe de chaque lobule, au sein de la zone corticale (fig. V). Chacun de ces îlots, véritable kyste, est limité extérieurement par un bord à arête vive que lui forment les cellules du stroma restées cohérentes; en dedans, des cellules rondes bourrées de grains forment un amoncellement où on les retrouve soit complètement isolées, soit soudées entre elles par paquets, mais toujours séparées des parois du kyste par une fente claire plus ou moins large (fig. VI, *B*, *c*). Presque toujours ces îlots sont traversés ou côtoyés par de gros capillaires qui leur font une abondante vascularisation.

L'existence de ces vastes îlots de désintégration n'exclut nullement l'existence de grains phagocytés dans des cellules parfaitement adhérentes à leurs voisins (fig. VI, *a*), ou même dans des vacuoles du stroma où ils existent à l'état isolé (fig. VI, *d*).

Quoi qu'il en soit, la digestion intracellulaire des débris phagocytés s'effectue rapidement; peu à peu, les grains pâlisent, perdent la netteté de leur contour et se dissolvent; on peut voir, à ce moment, certaines cellules du stroma criblées de vacuoles, laissées libres par la disparition des débris qui s'y trouvaient naguère. Mais cet état ne persiste pas. A la quarante-huitième heure, les grains ont été presque totalement résorbés; les îlots de désintégration eux-mêmes se sont réparés avec une rapidité à peine croyable, et l'on n'en trouve plus que des vestiges, sous forme de territoires clairs constitués par des cellules arrondies, tantôt libres, tantôt soudées entre elles et le plus souvent adhérentes par un de leurs bords à de gros capillaires analogues à ceux signalés plus haut.

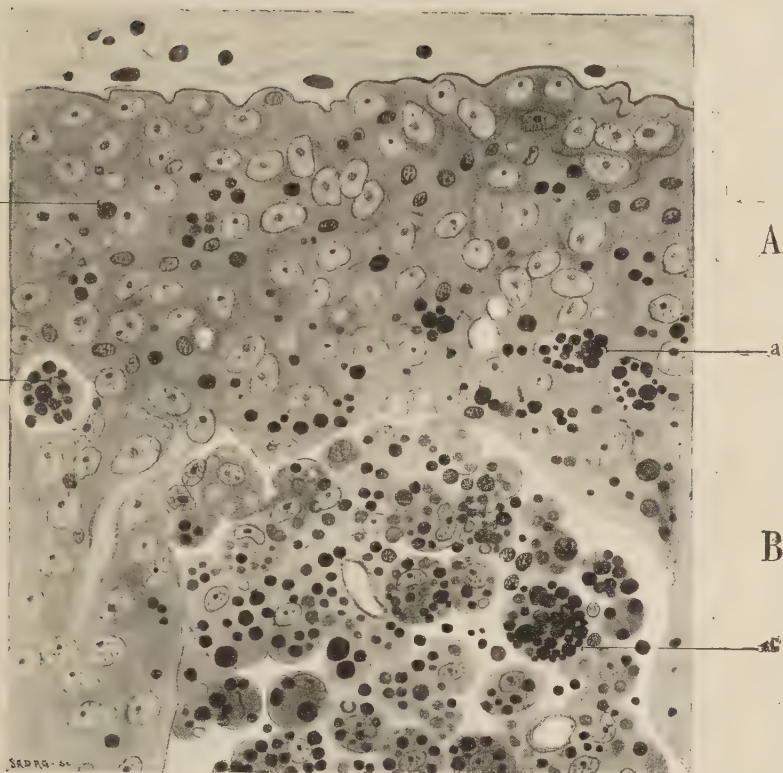


FIG. VI

Thymus de chat (n° 39), trente-quatre heures après la roëntgénisation.
Zenker. Hémalun-éosine. $G = 800$ diamètres. Même pièce que la
 fig. V, à un grossissement seize fois plus fort. Substance corticale.

- A. Zone périphérique à peu près dépeuplée de ses petites cellules et réduite aux seules cellules du stroma; on y trouve : des grains chromatiques isolés (a) provenant de la pycnose des noyaux des petites cellules; de ces mêmes grains phagocytés par groupes par des cellules du stroma devenues rondes (a) lesquelles sont parfois isolées dans de petites cavités kystiques (b).
- B. Ilot de désintégration kystiforme formé de ces mêmes cellules bourrées de grains (c).

Ces aspects s'observent encore au bout du troisième jour, puis il n'en reste plus rien. Comment s'est opérée

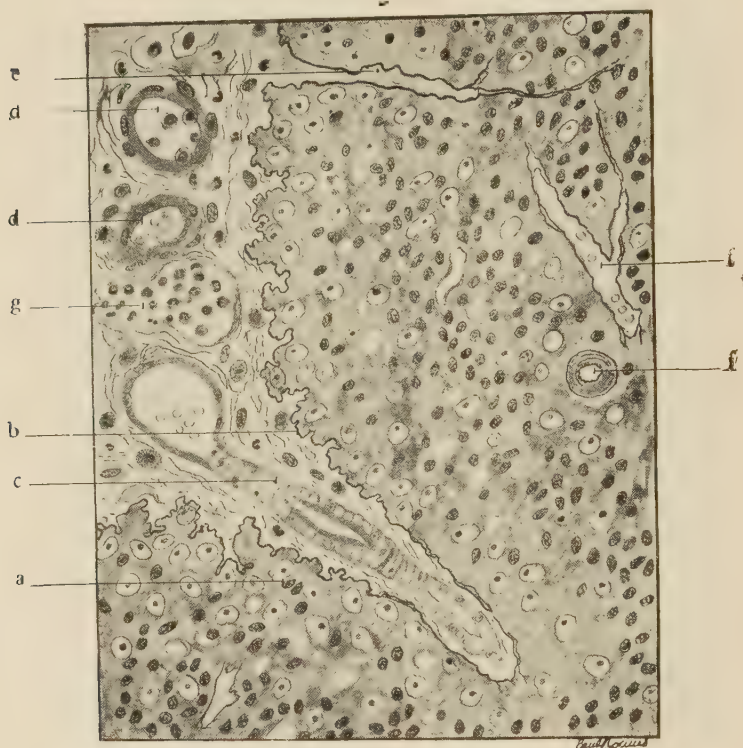


FIG. VII

Thymus de chat (n° 26), trois jours après la röntgénisation. *Lenhossék*.
Hémalun-picro-ponceau. $G = 320$ diamètres.

α , substance corticale très appauvrie en petites cellules et où prédominent les noyaux du réticulum; b , membrane basale limitant le lobule; c , artériole pénétrant dans le lobule en se coiffant de la basale; d, d , vaisseaux sanguins interlobulaires; e , capillaire pénétrant, et f, f , vaisseaux intralobulaires revêtus d'un reflet de la basale; g , lymphatique interlobulaire bourré de leucocytes.

cette réparation ? Les cellules ainsi mises en liberté dans des cavités ont-elles été emportées hors du lobule par la circulation, ou bien, une fois la digestion terminée, se

sont-elles soudées de nouveau à leurs voisines pour former un tissu compact ? Voilà ce qu'il est difficile de dire. Pourtant, à aucun moment on ne rencontre de ces cellules, soit vides, soit pleines de grains, dans les vaisseaux périlobulaires, ni dans les espaces conjonctifs; d'ailleurs, leurs dimensions ne leur permettraient pas de pénétrer dans un capillaire; il semble donc peu vraisemblable qu'elles émigrent hors du lobule. Quoi qu'il en soit, au troisième, et, mieux encore, au quatrième jour, le réticulum se trouve complètement débarrassé de tout débris nécrotique (fig. VII); les îlots de désintégration et même les cellules enkystées isolément ont disparu; les cellules du stroma, conservant leur forme massive, sont intimement unies entre elles, formant un tissu homogène, d'aspect absolument épithélial, où l'on trouve seulement quelques lacunes vides, et aussi les quelques petites cellules thymiques, en nombre restreint, qui ont résisté à la roëntgénisation; en tout cas, la périphérie des lobules est toujours occupée par une bande où ce tissu présente au maximum ce caractère épithélioïde, les cellules y étant disposées en rangées très régulières sans aucune interposition de petites cellules : c'est la zone marginale (Randschicht). A ce moment, le lobule tout entier présente la même structure homogène; à part les rares petites cellules permanentes, le parenchyme est réduit à son réticulum, qui n'a vraiment plus droit à ce nom, étant donnée son allure actuelle.

Jusqu'ici, rien de particulier ne s'est produit du côté des corpuscules de Hassall. Mais, dès le quatrième jour, il se produit, au niveau et autour de ces formations, des phénomènes remarquables. Dès ce stade, on peut, en

effet, remarquer que les corpuscules ont augmenté de volume. D'autre part, si l'on considère leurs environs immédiats, on est frappé par le fait suivant : des amas, ou plutôt des traînées de cellules du réticulum prolongent la surface des corpuscules en se dirigeant soit vers la périphérie des lobules en sens radiaire, soit vers les corpuscules voisins, qu'elles réunissent par de vastes ponts épithélioïdes; les corpuscules se trouvent ainsi plongés dans une atmosphère de cellules réticulaires denses, au milieu de laquelle il n'existe pas trace d'éléments étrangers. En outre, si l'on examine attentivement ces amas cellulaires, on est frappé par deux faits : le premier, c'est que celles de ces cellules qui sont les plus proches des corpuscules présentent des signes manifestes de dégénérescence; leurs noyaux sont vésiculeux, gonflés, la membrane nucléaire est amincie et gondolée; le gros nucléole est devenu périphérique ou a disparu; bref, ces cellules prennent chacune l'aspect de ce que l'on appelle un corpuscule de Hassall unicellulaire. En second lieu, ces mêmes cellules n'ont pas seulement avec le corpuscule de Hassall, qu'elles entourent des rapports de contiguïté : il existe une véritable continuité matérielle entre elles et les cellules les plus périphériques du corpuscule. D'ailleurs, l'examen d'un grand nombre de préparations permet de conclure d'une façon absolument affirmative dans ce sens : on trouve tous les intermédiaires désirables entre les cellules réticulaires qui forment les amas périhassalliens et les cellules aplaties concentriques qui constituent la périphérie des corpuscules; en d'autres termes, il suffit de regarder attentivement le centre d'un lobule pour avoir la certitude absolue que les corpuscules

s'accroissent par l'adjonction périphérique de ces cellules épithélioïdes; ces cellules rondes viennent s'accoler par un de leurs bords aux cellules hassalliennes les plus externes; puis, arrivées là, elles s'aplatissent progressivement, s'incurvent et deviennent identiques à leur voisine, qu'elles repoussent vers le centre. Ceci n'est ni une hypothèse, ni une vue de l'esprit : c'est l'évidence même.

Et l'examen des stades plus reculés éclaire d'un jour singulier cette compréhension du corpuscule de Hassall : en effet, plus nous avançons dans les stades ultérieurs, plus ces corpuscules grandissent. Au septième jour, ils occupent une part importante du lobule. Au neuvième jour, les formations hassalliennes sont devenues cohérentes et forment des masses si formidablement hypertrophiées, qu'on les aperçoit à l'œil nu, ou tout au moins à la loupe, comme des taches claires occupant le centre des lobules dont elles constituent à elles seules un bon tiers (fig. VIII). Or, si nous considérons ces corpuscules de Hassall gigantesques, nous pouvons nous rendre compte que ce qui a augmenté en eux, c'est la masse hyaline centrale; les parois sont toujours formées par deux, trois couches de cellules plates stratifiées, pas davantage. Au contraire, les masses centrales forment des blocs énormes, subdivisés en sphérules secondaires dont l'ensemble constitue des figures pluricentriques de colorabilité extrêmement variable. Au milieu de ces blocs, quelques vestiges d'éléments figurés persistent : on devine, çà et là, des noyaux du réticulum encore reconnaissables; on trouve surtout des débris nucléaires, des petites cellules englobées, d'assez nombreux leucocytes polynucléaires provenant de l'invasion leucocytaire qui s'est produite à

ce moment; mais, évidemment, la partie de beaucoup la plus abondante est représentée par une substance complètement amorphe. Eh bien, si l'on rapproche les constatations faites au stade précédent de celles que nous ve-



FIG. VIII

Thymus de chat (n° 29), neuf jours après la roentgénisation. *Zenker-Hémalum-picro-ponceau*. $G = 132$ diamètres. Un lobule vu en totalité.

a, a, a, substance corticale envahie par la sclérose; on distingue les tractus conjonctif pénétrant le parenchyme en sens radiaire; *b, b, b*, corpuscules de Hassall gigantesques.

nous de décrire, et qu'on cherche à établir la relation qui les unit, la solution apparaît avec une parfaite limpidité : à mesure que, par la périphérie, arrivent des cellules nouvelles, les cellules les plus centrales du corpuscule dégénèrent et se fondent dans la masse centrale. C'est ainsi que se produit, d'une façon progressive et constante, l'accroissement et l'hypertrophie formidable des corpuscules de Hassall, et c'est pour cela qu'elle se traduit surtout par l'accroissement de leur magma intérieur. Ainsi toutes ces cellules qui, en longues théories, se dirigent vers les corpuscules en présentant des signes de dégénérescence, qui semblent *faire queue* comme à la porte d'un édifice fermé où elles voudraient pénétrer et prendre place, vont être englobées bientôt dans la paroi du corpuscule, puis poussées par de nouvelles venues dans la cavité centrale, et, là, contribuer par leur dissolution, à l'accroissement de la substance grenue qui, maintenant, représente la moitié du lobule thymique.

Jusque vers le quinzième jour, les corpuscules s'hypertrophient encore. Bientôt, chaque lobule apparaît composé des deux parties suivantes : un centre clair représentant la fusion de toutes les formations hassalliennes devenues gigantesques; autour de ce centre, une mince bande de parenchyme, qui le sépare de l'espace périlobulaire. Souvent le corpuscule devient kystique; sa masse centrale apparaît alors séparée de sa paroi par une fente complètement vide (fig. IX) et prend les caractères d'un véritable séquestre; il arrive même, dans ces conditions, que, lors de la coupe, le couteau accroche ces masses et les énuclée hors de la cavité qui les contient. On voit alors, sur la coupe, le lobule percé en son milieu d'une

vaste lacune à bords tranchants. Ainsi donc, au quinzième jour, date où les lobules ont subi leur maximum de réduction, les corpuscules de Hassall ont subi leur maximum d'accroissement, et on peut dire que le thymus tout entier, ou plutôt ce qui reste du thymus, est composé pour une part prépondérante par des formations hassalliennes.

Tel est ce phénomène étrange de l'hypertrophie röntgénienne des corpuscules de Hassall, sur lequel Aubertin et Bordet ont insisté avec juste raison, et qui nous paraît, en effet, être un des plus suggestifs et des plus riches en conclusions intéressantes, de l'évolution post-röntgénienne du thymus. Chose étrange, ce phénomène, si frappant qu'il est impossible de le laisser passer inaperçu, si constant qu'il n'est pas une seule de nos expériences où nous ne l'ayons observé entre le cinquième et le quatorzième jour, avait totalement échappé à Rudberg.

Faut-il chercher l'explication de cette lacune dans un détail de technique ? Faut-il penser, au contraire, que ces corpuscules gigantesques ont été vus par Rudberg, mais interprétés par lui d'une façon différente ? C'est ce que nous tâcherons de démêler à la fin de ce chapitre.

Quant à Bécclère et Pigache, qui constatent, après röntgénisation, la *disparition* des corpuscules de Hassall, leur conception est vraiment incompréhensible pour nous; d'ailleurs, la figure qu'ils présentent à l'appui de cette thèse n'est rien moins que démonstrative : on y voit des rangées concentriques de cellules circonscrivant un vaste trou arrondi; et c'est là, disent ces auteurs, la preuve manifeste qu'un corpuscule de Hassall a disparu. Singu-

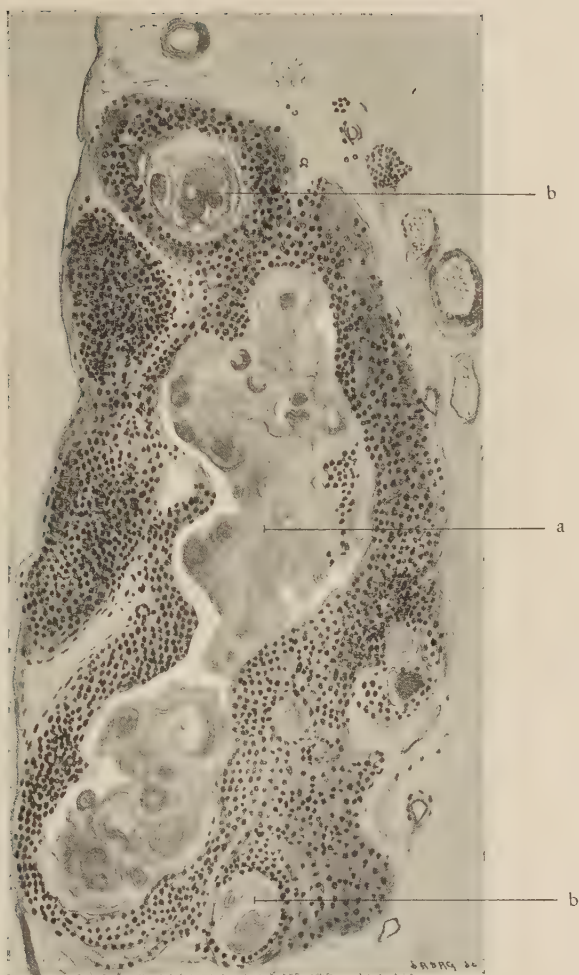


FIG. IX

Thymus de chat (n° 42), treize jours après la roëntgénisation. Zenker.
Hématun-éosine. $G = 110$ diamètres. Le dessin représente un lobule
entier dans lequel la médullaire n'est plus représentée que par une
gigantesque formation hassallienne d'aspect kystique, formée de
substance hyaline et de noyaux englobés.

a, corpuscule de Hassall gigantesque; *b, b*, deux autres corpuscules hypertrophiés.

lière conception que celle d'après laquelle une formation de l'importance d'un corpuscule de Hassall disparaîtrait d'une seule pièce, laissant à sa place une lacune aussi grande qu'elle-même ! Ce à quoi cette figure fait immédiatement penser, c'est à ces cavités kystiformes que nous avons signalées plus haut, et d'où, au cours des manipulations histologiques, les masses hassalliennes centrales sont chassées et comme énucléées à la façon d'un séquestre. Les auteurs ajoutent, pour expliquer les constatations d'Aubertin et Bordet, que ces derniers ont bien pu prendre pour hypertrophiés les corpuscules normaux du chat, *qui sont très volumineux* ! Nous prions le lecteur de considérer dans nos figures, toutes dessinées à la chambre claire, et par conséquent dépourvues de toute exagération, les dimensions relatives des corpuscules dans le lobule, avant (fig. V) et après leur hypertrophie (fig. VIII et IX); ils pourront se rendre compte qu'il ne s'agit pas d'une simple question de nuances, et que jamais thymus de chat ne présenta à l'état normal des corpuscules dont le volume rappelle même de loin celui qu'ils atteignent à la période que nous décrivons.

Pendant que les corpuscules s'hypertrophient au centre du lobule, le stroma subit d'autres modifications à la périphérie :

D'abord, dès le cinquième jour, grâce aux mitoses signalées au paragraphe précédent, quelques petites cellules ont reparu dans le parenchyme; d'où régression des cellules du stroma qui ont dû s'écarter pour les recevoir. En outre, un phénomène nouveau s'est produit : c'est la sclérose du parenchyme cortical. Entre le huitième et le treizième jour, en effet, on voit la région périphérique

du lobule envahie progressivement par des tractus conjonctifs venus du dehors et s'avancant dans son intérieur en sens radiaire. Sur les préparations au picro-ponceau, ces tractus fibrillaires apparaissent en rouge vif, et cette coloration, en même temps qu'elle ne laisse aucun doute sur leur nature collagène, montre d'une façon très nette quelle est leur origine : elles dérivent de la face interne de la membrane basale, qui leur donne naissance, sous forme de prolongements perpendiculaires à sa surface. En aucun point elles n'affectent de relation de continuité avec les cellules du stroma, lesquelles apparaissent totalement étrangères à leur formation ; c'est là un point important, sur la valeur duquel nous reviendrons à propos de la discussion sur la nature du stroma thymique (voir chap. VII). Ainsi, pendant la période de réduction maximale du lobule, le stroma devient en partie conjonctif ; cette sclérose, parfois très intense, doit être rapprochée d'un autre fait concomitant, c'est le tassement extrême des vaisseaux intralobulaires pendant cette période ; ces vaisseaux deviennent très rapprochés, leurs parois conjonctives voisinent de très près, et ce fait vient ajouter encore à l'aspect fibreux de cette région (fig. VIII). Parfois, la sclérose périphérique est tellement intense, que toute délimitation devient impossible entre le lobule et le tissu conjonctif périlobulaire, qui, lui-même, s'est considérablement densifié ; l'organe apparaît alors comme une formation fibreuse dense au milieu de laquelle se trouvent disséminés quelques ilots parenchymateux plus clairs, constitués essentiellement par des formations hassalliennes géantes.

Tel est donc l'aspect du réticulum thymique au mo-

ment où l'atrophie est à son comble. Mais voici que vers le seizième jour, la régénération commence à se manifester. Voyons par quel mécanisme va s'effectuer la *restitutio ad integrum*.

En ce qui concerne les régions périphériques, la chose est assez simple. Nous avons vu, en effet, que depuis plus d'une semaine le repeuplement du parenchyme en petites cellules a commencé à se faire; au début de la troisième semaine, la prolifération mitotique de ces éléments devient intense: très rapidement, ainsi que nous l'avons vu, une nouvelle corticale réapparaît avec ses caractères primitifs. On conçoit ce qui peut se passer au niveau du stroma pendant cette période: les cellules réticulaires, rapidement comprimées par les cellules lymphoïdes de nouvelle venue, se creusent, s'amincissent, étirent des prolongements, se condensent en un mot pour laisser aux nouvelles arrivantes la place qui leur est nécessaire. En quelques jours, elles ont repris leurs caractères normaux et deviennent pour ainsi dire invisibles au milieu des éléments lymphoïdes où leur présence n'est plus signalée que par l'existence de leur noyau clair, comme sur le thymus normal. Il est à noter pourtant que jusqu'à l'extrême fin du processus dégénératif, la bande marginale (*Randschicht*) garde ses caractères épithéliaux et que, à son niveau, deux ou trois rangées de cellules réticulaires persistent à l'état pur, faisant au lobule une couche limitante plus claire (fig. X).

En même temps, la sclérose corticale s'atténue progressivement et finit par disparaître. Dès le vingtième jour on n'en voit plus trace. Quel est le mécanisme intime de cette résorption du tissu conjonctif? Voilà ce que nous

ne saurions dire, car il manque à notre série d'observations quelques chaînons de transition dans cette période terminale. Il nous est même difficile d'émettre une hypothèse concernant ce point, car le retour à la normale d'un

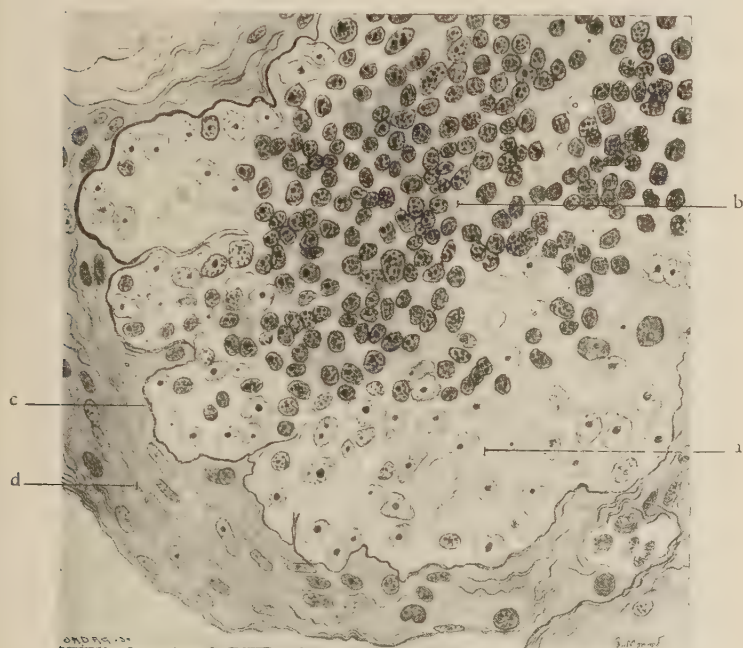


FIG. X

Thymus de chat (n° 69), vingt-cinq jours après la roentgénisation.
Zenker. Hémalun-picro-ponceau. G = 665 diamètres. Substance corticale.

a, zone marginale (Randschicht) composée exclusivement de cellules du réticulum;
b, zone plus profonde se repeuplant de petites cellules thymiques (régénération);
c, membrane basale; *d*, espace conjonctif.

tissu sclérosé n'est pas chose commune; généralement, lorsque la sclérose a envahi un organe, elle y reste installée définitivement. Sans doute des recherches ultérieures nous permettront-elles d'avoir une certitude sur ce

point. Pour le moment nous ne pouvons affirmer qu'une chose : c'est que la sclérose du parenchyme est un fait constant dans la deuxième semaine, et qu'elle a toujours disparu au cours de la quatrième.

En somme, le processus de retour à la normale pour le réticulum cortical ne présente rien de saillant. Mais, dans le centre du lobule, il en va tout autrement, et l'on assiste à un fait qui paraît inexplicable au premier abord : les corpuscules de Hassall géants qui existaient à la fin du deuxième septénaire disparaissent brusquement. Déjà, entre le seizième et le dix-neuvième jour on avait pu constater que si la plupart de ces corpuscules restaient énormes, quelques-uns d'entre eux se présentaient pourtant avec des dimensions restreintes ou normales. Mais, tout à coup, au vingtième jour, les corpuscules géants semblent fondre brusquement et, dès lors, on n'en retrouve plus trace; non seulement rien de semblable à ces vastes corpuscules kystiques n'apparaît, mais il devient même impossible de mettre en évidence des corps concentriques de taille exiguë : c'est à peine si, entre le vingtième et le vingt-cinquième jour, on voit apparaître quelques grosses cellules réticulaires hypertrophiques (corpuscules unicellulaires) ou quelques agglomérations de ces mêmes cellules (fig. XII), indiquant que des corps concentriques vont prendre naissance en ce point.

Ainsi, voilà un fait sur lequel nous attirons dès maintenant l'attention d'une façon particulière : les corpuscules de Hassall peuvent s'accroître, devenir géants, et disparaître pour laisser la place à d'autres. *Ce sont des formations transitaires, soumises à une évolution cyclique continue.* C'est là une notion nouvelle, que nos

expériences démontrent d'une façon péremptoire, et sur laquelle nous reviendrons en détail au chapitre VII.

Pendant que disparaissent les corpuscules géants, le stroma qui les entourait se resserre, accompagne la périphérie des corpuscules dans sa réduction concentrique progressive, et, lorsque, au bout de quelques jours, il nè reste plus rien de ces formations, la vaste étendue jadis occupée par eux se trouve remplie par le parenchyme venu de la périphérie et qui, maintenant, va constituer en ce point une médullaire nouvelle, avec ses caractères normaux. Dès le vingtième jour, cette médullaire est très nette. Ultérieurement, le travail de régénération reste facile à effectuer : les corpuscules de Hassall naissants, qu'on a vu apparaître au vingtième jour, deviennent adultes; la Randschicht se repeuple de petites cellules.

Du fait du repeuplement général, le lobule reprend son volume premier, les quelques détails qui restaient anormaux au point de vue des rapports réciproques des différentes parties, se modifient dans le sens du retour à la normale, et le stroma comme les petites cellules ont repris tous leurs caractères primitifs à la fin de la quatrième semaine.

c) Modifications portant sur le tissu conjonctif.

Nous avons insisté plus haut sur l'élargissement considérable des espaces conjonctifs coïncidant avec la réduction des ilots parenchymateux. Il nous faut voir ici quel est le facteur de cet élargissement, en d'autres termes, quelle est la composition, le contenu des espaces interstitiels ainsi élargis lorsqu'on les examine à un fort grossissement.

Un tel examen nous permet de constater que l'augmentation des espaces interlobulaires est due à trois facteurs : une infiltration œdémateuse parfois énorme ; une prolifération et une néoformation d'éléments conjonctifs, cellulaires et fibres ; un apport considérable d'éléments migrants, qui s'amassent à certaines périodes en paquets volumineux soit dans les espaces eux-mêmes, soit dans les vaisseaux qu'ils contiennent. Nous allons analyser ces faits dans leur ordre d'apparition chronologique.

On se rappelle que, dans le thymus du chat normal, les espaces conjonctifs sont réduits à de minces fentes dans lesquelles se trouvent fort peu d'éléments cellulaires et où souvent la trame fibrillaire se trouve réduite aux minces membranes vitrées de deux lobules voisins, accolées dos à dos.

Voyons d'abord ce que devient cette basale périlobulaire. Dès les premières heures, des modifications importantes se produisent à son niveau. En effet, dès que la liquidation des petites cellules commence à s'effectuer, et que, par ce fait même, le parenchyme, perdant une partie de ses éléments, commence à se réduire de volume, la basale, qui n'a aucun motif de se réduire aussi, devient trop grande pour le lobule qu'elle environne. Dès lors, on la voit se plisser, s'onduler en une série de dentelures délicates qui ne sont que le résultat de la disproportion survenue entre sa surface et celle de son contenu. Dès la trente-quatrième heure, cet aspect est des plus nets (fig. VI) et on le voit s'accroître par la suite ; au troisième jour (fig. VII), la basale se présente sous forme d'une ligne continue extraordinairement tourmentée, qu'il est très facile de mettre en évidence par le micro-

ponceau qui la colore en rouge, ou le Mallory qui la teinte en bleu; et sa netteté est encore accrue par l'élargissement déjà notable de l'espace conjonctif dont les éléments sont peu serrés, et surtout par l'absence de la masse sombre que formaient les petites cellules jadis amassées contre elle, et actuellement disparues. Ainsi située entre deux régions plus claires qu'elle, elle apparaît avec une évidence qu'elle conservera très longtemps, au delà même du vingt-cinquième jour (fig. X), tant que la zone marginale du lobule ne se sera pas repeuplée de petites cellules.

C'est cette basale ainsi modifiée qui va donner naissance par sa face interne aux tractus collagènes pénétrants qui vont infiltrer le parenchyme entre le huitième et le vingtième jour et provoquer sa sclérose passagère.

Mais ces détails appartiennent presque à l'histoire du lobule lui-même. Examinons le processus dans les espaces conjonctifs proprement dits.

Dès les premières heures, on peut assister à l'envahissement de ces espaces par un œdème fibrineux, en même temps que par une foule d'éléments migrants, d'ordre conjonctif et leucocytaire, qui ne diffèrent pas par leur nature de ceux que l'on observe dans ces mêmes espaces à l'état normal, mais qui s'en distinguent par leur nombre déjà considérable. La fibrine est facilement reconnaissable sous forme d'un délicat réseau finement granuleux, colorable en rose par l'éosine, et d'ailleurs facilement mis en évidence par les méthodes de coloration élective, telle que celle de Weigert. Quant aux cellules migratrices, elles consistent surtout en globules blancs, que l'on trouve indifféremment, soit libres dans la trame

conjonctive, soit inclus dans les vaisseaux ; ce sont : de grands mononucléaires, quelques lymphocytes, quelques polynucléaires, et surtout des cellules très particulières qui, pendant très longtemps, sont restées énigmatiques pour nous ; ces cellules, qui dans nos protocoles d'expériences sont désignées sous le nom de *cellules à noyau rond et protoplasma éosinophile*, feront l'objet d'une description particulière ; nous ne sommes pas absolument fixé sur leur signification (1).

Ces modifications du contenu des espaces conjonctifs sont appréciables dès la douzième heure qui suit l'irradiation. L'œdème fibrineux s'accroît et persiste pendant au moins une semaine ; nous avons vu que son abondance est souvent telle que, macroscopiquement, le thymus se trouve transformé en une masse gélatineuse, où l'importance du parenchyme le cède de beaucoup à celle du liquide fibrineux qui l'infiltre ; ce point étant acquis, nous n'y reviendrons pas.

Mais dès la fin de la première journée, les éléments du tissu conjonctif présentent eux-mêmes un accroissement notable ; en effet, entre douze et vingt-quatre heures, on voit une grande quantité de cellules fixes du tissu conjonctif apparaître dans les espaces, et commencer à édifier un fin réseau fibrillaire, abondant dans les grands espaces interlobulaires mais plus dense encore dans les minces cloisons de refend interlobulinaires ; cette trame conjonctive est d'abord mélangée au réticulum fibrineux, et souvent les éléments de l'un et de l'autre

(1) Cette infiltration œdémateuse accompagnée de diapédèse leucocytaire, réalise quelque chose d'analogue à ce qui se passe dans le phlegmon (*inondation plasmatique* du professeur Renaut).

tre sont tellement enchevêtrés, qu'il serait difficile d'en établir la distinction sans l'aide des colorations électives. Pendant les jours suivants, la tramule collagène se densifie; elle devient particulièrement serrée aux environs immédiats du parenchyme et dans l'intérieur des fentes interlobulaires, et forme ainsi aux lobules une gangue épaisse et dense composée de faisceaux onduleux entrecroisés, comprenant dans leurs mailles et les vaisseaux interlobulaires, et les éléments libres que nous décrirons plus particulièrement à propos de la leucocytose. Au bout de la première semaine, moment où le parenchyme lui-même commence à se scléroser par le mécanisme décrit plus haut, cette gangue périlobulaire adhère intimement au parenchyme et se fusionne avec la basale ondulée, qui devient à peu près indistincte au milieu des éléments fibrillaires qui la submergent; comme, du côté intralobulaire de la basale, une sclérose très marquée s'est déjà produite, tout ce tissu conjonctif dense semble fusionné en une masse continue; dans les cas où l'infiltration œdémateuse n'est pas abondante (ceux-là mêmes qui répondent macroscopiquement à la forme sèche décrite précédemment), cet aspect dense du tissu conjonctif se trouve généralisé, et les lobules apparaissent alors soudés par des bandes scléreuses très serrées, où leur parenchyme vient se perdre en mourant, sans aucune limite précise; l'organe tout entier apparaît comme une formation fibreuse au milieu de laquelle sont disséminés des îlots plus clairs de parenchyme.

Dans ce tissu conjonctif ainsi épaissi, se trouvent :
1° les vaisseaux, qui ne présentent rien de particulier, sinon leur contenu, dont nous parlerons au paragraphe

suivant, en même temps que des cellules libres; 2° du tissu adipeux d'aspect et d'abondance variables. Normalement, les espaces interlobulaires du thymus ne contiennent pas de graisse chez le chat; ou du moins la graisse n'y est représentée que par de très petits groupements de vésicules adipeuses situés au niveau des grands carrefours conjonctifs. Souvent (mais non toujours), entre le sixième et le quinzième jour qui suivent l'irradiation, au moment où le parenchyme subit son maximum de réduction, des amas graisseux apparaissent entre les lobules; ces amas sont parfois composés de vésicules adipeuses adultes. Mais très souvent on trouve d'assez gros lobules composés par des cellules adipeuses embryonnaires d'aspect très particulier : ce sont des éléments volumineux, à protoplasma mousseux assez abondant, circonscrivant non pas une vaste vacuole, mais une multitude de vacuoles de toutes tailles; le noyau est le plus souvent central. Ces lobules représentent-ils de la graisse en formation, ou, au contraire, du tissu adipeux en voie de disparition ? C'est ce qu'il est difficile de dire, l'un et l'autre de ces stades du tissu graisseux présentant des aspects assez voisins. Toujours est-il que nous avons trouvé cet aspect très fréquemment dans nos préparations, et cela indifféremment à toutes les périodes de l'involution röntgénienne.

Toutes ces modifications interlobulaires : épaississement de la trame conjonctive, infiltration fibrineuse, apparition de graisse, présentent leur maximum au moment où le parenchyme est le plus réduit; c'est, en somme, en petit, une reproduction de la transformation conjonctivo-graisseuse que subit le thymus au cours de son involu-

tion physiologique. Mais, ici, le processus est cyclique et subit une marche inverse à mesure que le parenchyme se régénère. On voit les bandes conjonctives s'éclaircir, devenir moins denses et plus minces à mesure que les lobules reprennent leur ampleur; l'épanchement fibreux se résorbe progressivement, les amas cellulaires interstitiels se disloquent, et peu à peu, sans qu'il y ait lieu d'insister sur le mécanisme intime de cette régression, le tissu conjonctif néoformé disparaît pour laisser le parenchyme reprendre son épanouissement premier. Tout est rentré dans l'ordre, comme nous le savons, au bout d'un mois; à cette date, on ne trouve plus comme anomalie qu'une abondance un peu exagérée de tissu adipeux dans les carrefours interlobulaires.

d) Leucocytose produite dans le thymus par la rentgénisation.

Pendant tout ce processus, le tissu conjonctif a présenté, comme nous l'avons dit, une abondante infiltration de leucocytes de tous ordres; le parenchyme lui-même s'est trouvé envahi à certains moments par des éléments de même ordre. L'extrême variété de ces éléments et la prédominance manifeste de certains d'entre eux suivant les stades envisagés, méritent une étude à part que nous allons maintenant entreprendre.

La première apparition des éléments migrants dans les espaces conjonctifs porte uniformément sur toutes les espèces de leucocytes; au stade de huit heures, il sont encore très rares, quoique déjà plus abondants que normalement. Progressivement la diapédèse s'accroît; au bout de vingt-quatre heures, les éléments sont déjà nombreux (fig. IV, A); au bout de trente-quatre heures, leur

nombre est considérable. Ce sont : des polynucléaires, neutrophiles ou éosinophiles, en nombre modéré; des grands mononucléaires; des lymphocytes; enfin ces cellules très particulières que nous avons signalées plus haut (cellules éosinophiles à noyau rond), et qui, pendant toute la durée du processus, se montrent avec une extrême abondance. Ce sont des éléments assez volumineux, arrondis ou ovalaires, ayant un noyau plus ou moins chromatique et toujours régulièrement arrondi et central; le protoplasma de ces cellules est bourré de granulations éosinophiles, lesquelles sont parfois assez serrées pour donner au protoplasma un aspect homogène, comme s'il prenait l'éosine d'une façon diffuse. Parfois la forme de ces cellules est moins régulière; elles s'allongent, semblant émettre des prolongements pseudopodiques larges ou pointus, droit ou incurvés; mais, dans la grande majorité des cas, elles sont rondes ou légèrement ovalaires (fig. IV, e; fig. VII, etc). Ces cellules existent normalement, en nombre très restreint, dans les espaces interlobulaires du thymus chez le chat; chez le lapin, nous avons trouvé des éléments assez semblables, mais non pas absolument identiques. Comment interpréter leur nature ? Nous avons pensé d'abord que c'étaient là des myélocytes éosinophiles; l'examen des coupes de la moelle osseuse du chat nous a montré qu'il n'en était rien, les myélocytes montrant des aspects très différents de celui de ces cellules; ce ne sont pas davantage des globules rouges à noyaux, dont nous avons vu un grand nombre à divers stades et qui sont très différents; les grands mononucléaires sont beaucoup moins réguliers de forme, et, d'ailleurs, la présence de

granulations dans nos cellules élimine complètement cette interprétation. Après de nombreuses hésitations, nous avons fini par admettre que ces cellules appartiennent à une variété de leucocytes éosinophiles, non représentée dans le sang, et propre au tissu conjonctif.

Tous ces éléments migrants, ainsi arrivés dans les espaces interstitiels du thymus, subissent des évolutions diverses. Certains s'y fixent et concourent évidemment à l'édification du tissu conjonctif de nouvelle formation qui va naître en ces points; d'autres, après avoir accompli leur rôle, d'ailleurs énigmatique, sont repris par de grands macrophages accourus dans ce but et qui, après en avoir englobé un certain nombre, les emportent avec eux dans la circulation; on aperçoit, dès le stade de trente-quatre heures, des leucocytes phagocytés soit dans les mailles de la trame conjonctive, soit dans les veines ou les lymphatiques périprobulaires.

Entre le deuxième et le cinquième jour, survient une poussée énorme de polynucléaires; ces éléments semblent être déversés à la fois dans les espaces conjonctifs et dans le parenchyme; dans ce dernier, c'est à la limite de la corticale et de la médullaire, zone où les vaisseaux de tous ordres ont leur maximum de développement, que cette polynucléose commence; de là, les leucocytes inondent la totalité du parenchyme par une marche à la fois centripète et centrifuge, si bien que le parenchyme apparaît alors en totalité bourré de ces polynucléaires, neutrophiles ou éosinophiles; sur certaines pièces, l'abondance de ces éléments est telle, qu'à un grossissement moyen, on croirait que le thymus est encore peuplé de ses petites cellules; un grossissement plus fort permet de

se rendre compte qu'il n'en est rien, et que les noyaux que l'on aperçoit sont ceux des polynucléaires envahisseurs. Bientôt, la marche s'accroissant dans les deux sens, les leucocytes centraux arrivent à la médullaire dans la zone hassallienne; là, englobés dans le travail d'édification intensive des corpuscules de Hassall, ils se trouvent pris entre les cellules qui constituent ces derniers, poussés vers le centre des corpuscules par la marche centripète incessante de ces éléments, et on peut voir, à certains stades, la substance centrale des corpuscules absolument bourrée de polynucléaires, soit fragmentés, soit parfaitement indemnes; cette polynucléose des corpuscules se retrouve longtemps, même après que les polynucléaires ont disparu du reste du parenchyme et des espaces conjonctifs.

Dans ces derniers, les polynucléaires sont abondants. dès le second jour, soit qu'ils y aient été déversés directement, soit qu'ils y soient arrivés du parenchyme en traversant la basale; cette traversée de la vitrée par les leucocytes est en tout cas certaine, car, dans plusieurs pièces, les polynucléaires ont été fixés au moment même où ils se trouvaient à cheval sur cette membrane; dans les espaces interstitiels, ils ne séjournent pas longtemps : rapidement, en effet, ils rentrent dans la circulation veineuse ou lymphatique et, pendant plusieurs jours, les petits vaisseaux efférents périlobulaires, et, en particulier les premières radicules lymphatiques, semblent absolument obstrués par des thromboses composées presque exclusivement de polynucléaires (fig. VII, *g*). D'autres fois, au lieu de s'en aller d'eux-mêmes, les polynucléaires sont phagocytés par de grands macrophages,

qui les englobent au nombre de 2, 3 et même davantage, et que l'on retrouve ensuite, chargés de leur butin, soit dans la trame conjonctive, soit dans ces mêmes vaisseaux qui les emportent dans la circulation générale.

Ainsi entre le deuxième et le cinquième jour, la totalité du thymus est inondée de polynucléaires : parenchyme, corpuscules de Hassall, espaces conjonctifs, vaisseaux de tous ordres, en sont infestés; puis, au sixième jour, ces éléments disparaissent peu à peu; le tissu conjonctif n'en contient plus que de rares échantillons, ainsi que les vaisseaux; dans le parenchyme on ne les retrouve plus qu'au sein des corpuscules de Hassall, où ils vont se fondre dans la masse commune, et, au huitième jour, toute trace de polynucléaires a complètement disparu. Quel a été le rôle de cette poussée énorme ? Il est difficile de le déterminer. Peut-être est-elle en rapport avec les modifications, la densification du réticulum qui s'effectue à ce moment. En tout cas, il semble certain qu'elle soit étrangère à la liquidation des petites cellules, car la polynucléose présente son maximum à un moment où les derniers vestiges des petites cellules ont disparu depuis longtemps, et d'ailleurs à aucun moment on n'aperçoit de débris nucléaires phagocytés par ces cellules.

En dehors de cette poussée aiguë, les polynucléaires font de fréquentes apparitions dans les espaces conjonctifs; d'une façon à peu près continue durant toute la durée du processus.

Pendant ces invasions de polynucléaires, les autres formes leucocytaires se rencontrent aussi en abondance dans les espaces conjonctifs : ce sont toujours les mêmes, et nous n'avons pas à y revenir; leur abondance; la pré-

dominance des uns ou des autres, peut varier suivant les moments, mais non pas d'une façon assez méthodique pour qu'une description de ces variations puisse être faite. Ce qui prédomine toujours, ce sont les cellules éosinophiles rondes qui, à tous les stades, se rencontrent en abondance, et à certains moments pénètrent même dans l'intérieur du parenchyme.

Mais ce qu'il nous faut noter comme formes particulières de la leucocytose interstitielle, c'est l'édification, à certaines périodes de l'involution, de véritables plages serrées de tissu lympho-myéloïde. L'arrivée des éléments en question semble se faire à la fin de la première semaine; à partir de cette date, on peut voir à la surface des lobules, mais nettement séparés de ceux-ci par la basale, des amas souvent volumineux de lymphocytes: ces paquets sont disposés, soit en trainées épaisses, soit en groupes arrondis dans la trame conjonctive: les lymphocytes y sont extrêmement serrés et donnent l'impression d'un véritable tissu, assez analogue au tissu cortical du thymus normal.

Dans ces amas, les lymphocytes se trouvent d'abord à l'état de pureté; on les trouve seulement plus ou moins mélangés avec des cellules éosinophiles rondes. Mais, vers le huitième jour, on trouve, dans ces groupements, des éléments nouveaux. Ce sont d'abord des globules rouges nucléés, absolument caractéristiques; ce sont ensuite de grosses cellules mononucléaires qui ont tous les caractères de myélocytes neutrophiles; dans certains cas, on peut même trouver, parmi ces éléments divers, d'énormes cellules rondes, à protoplasma éosinophile, mais aussi légèrement basophile, dont le

noyau est tantôt rond, tantôt irrégulier et parfois profondément découpé, envoyant des prolongements dans tous les plans; on n'a pas de peine à identifier ces cellules gigantesques avec les cellules à noyau bourgeonnant (mégacaryocytes) que l'on trouve dans la moelle. La présence de tous ces éléments : hématies nucléées, myélocytes, mégacaryocytes, ne laisse aucun doute sur la nature de ce tissu néoformé dans les espaces conjonctifs, et qui est de tous points analogue à la moelle osseuse : c'est du tissu myéloïde, ou plutôt lympho-myéloïde, car les lymphocytes lui sont le plus souvent unis. Dans les vaisseaux, ces mêmes éléments se retrouvent en abondance, en même temps que des macrophages, montrant qu'il se fait là un mouvement continu d'apport et d'exportation des éléments lymphatiques et myéloïdes.

Ces volumineuses plages de tissu néoformé sont, ainsi que nous l'avons dit, surtout abondantes au contact immédiat de la périphérie des lobules; dans les espaces interlobulaires, habituellement très minces, ces éléments pénètrent profondément, élargissant et comblant ces espaces, et formant des amas particulièrement serrés dans leur intérieur, de telle sorte qu'en ces points deux régions parenchymateuses se trouvent séparées par une épaisse bande de tissu lympho-myéloïde dense.

Cette édification s'est établie vers le huitième jour; chose assez étrange, pendant que tout se régénère dans le thymus au cours de la troisième et de la quatrième semaine, ces formations persistent. Si bien qu'au trentième jour, lorsque le thymus a repris, au point de vue des dimensions et de la composition de ses lobules, au point de vue de la largeur de ses espaces conjonctifs, un

aspect sensiblement normal, on trouve encore dans les carrefours conjonctifs périlobulaires, outre les amas de graisse que nous y avons signalés, des groupes encore importants de ces éléments. Peut-être s'agit-il là d'une formation destinée à persister. Et cette particularité ne serait pas spéciale au thymus; en effet, nous avons eu l'occasion d'examiner à diverses reprises des ganglions de la région préthymique ou rétro-thymique, que l'irradiation avait touchés en même temps que le thymus; ces ganglions étaient complètement régénérés à une époque où le thymus était encore en pleine involution, ce qui s'accorde parfaitement avec les données fournies par les expériences de Heineke; mais, dans ces ganglions régénérés, on trouvait souvent des myélocytes et des hématies nucléées, preuve qu'une transformation myéloïde s'était effectuée là absolument comme dans le thymus irradié.

Coup d'œil d'ensemble sur la marche générale du processus.

Après cet exposé analytique, où nous ne nous sommes pas préoccupé de l'enchaînement ou de la concomitance des faits dans les diverses parties du tissu thymique, nous allons, en quelques pages rapides, reprendre l'étude chronologique des phénomènes en les suivant en même temps dans toutes les régions à la fois. Ce coup d'œil d'ensemble synthétisera nos constatations antérieures et tiendra lieu en même temps du résumé indispensable à une étude aussi complexe.

Donc, la première période de quarante-huit heures est occupée par la dégénérescence et la liquidation des pe-

tites cellules thymiques. Dès le stade de trois heures et demie, on peut assister, sur tous les points du parenchyme à la fois, à la nécrobiose de quelques-uns des noyaux de ces cellules; ces noyaux s'assombrissent, deviennent homogènes, puis se morcellent en une foule de grains chromatiques basophiles arrondis. D'abord modéré et uniformément réparti, ce processus devient intense et d'autant plus actif qu'on se rapproche davantage de la périphérie du lobule. Les boules de chromatine, d'abord libres dans le parenchyme, sont bientôt phagocytées par les cellules du réticulum, au sein desquelles on les aperçoit par groupes nombreux. Peu à peu, dès la fin de la première journée, on voit certains grains pâlir, devenir acidophiles, puis disparaître, digérés par les cellules qui les ont absorbés. Pendant cette période, peu de modifications dans la médullaire; le nombre des noyaux frappés dans cette zone est restreint et, d'ailleurs, le processus est le même pour eux que pour les innombrables noyaux pycnosés dans la corticale. Dans les espaces conjonctifs, rien d'anormal encore.

Au cours de la deuxième journée, la nécrobiose s'achève; les noyaux restés intacts sont, dès lors, en très faible minorité; quant aux grains chromatiques, on les voit pour la plupart inclus dans les cellules du stroma qui, perdant leur forme rameuse, sont devenues polyédriques ou arrondies; ces cellules devenues phagocytes, se séparent fréquemment de leurs voisines et apparaissent alors incluses dans de petites cavités kystiformes, soit isolément, soit par groupes, soit enfin par paquets énormes, formant alors ces vastes *îlots de désintégration* qui parsèment la corticale et que l'on peut arriver à aper-

cevoir à l'œil nu. A cette période, la partie la plus périphérique du lobule est déjà complètement déshabillée de ses petites cellules et a pris l'aspect épithélial qu'elle gardera longtemps (Randschicht). Enfin, il faut noter que toute trace de karyokinèse a disparu du thymus dès ce moment.

Très rapidement, les grains chromatiques phagocytés sont résorbés par les cellules réticulaires et disparaissent par digestion intracellulaire. A la fin de la deuxième journée, cette liquidation sur place est très avancée ou même complètement terminée.

Du côté des espaces conjonctifs, on note déjà un élargissement manifeste, et la présence d'un réticulum fibreux abondant, ainsi que de leucocytes de tous ordres, polynucléaires, mononucléaires, cellules éosinophiles rondes; cette infiltration leucocytaire est considérable dès le stade de quarante-huit heures.

A partir du troisième nychthémère, les lobules débarrassés de la presque totalité de leurs petites cellules, prennent un aspect épithélial caractéristique : les cellules réticulaires, après digestion des grains pycnotiques, s'épanouissent, prennent un aspect arrondi et dense, et la totalité du lobule acquiert les caractères de la médullaire normale : réticulum abondant, petites cellules extrêmement raréfiées. Comme cette raréfaction a porté surtout sur la corticale, et très peu sur la médullaire, il arrive même que cette dernière apparaisse plus sombre que la corticale (thymus inversé de Lucien et Parisot). Cet aspect épithélioïde du thymus va persister ainsi jusqu'aux premiers signes de régénération. D'autre part, les lobules, maintenant vidés d'une partie considérable de leurs élé-

ments, se sont maintenant énormément réduits; conséquemment, la basale qui les limite, devenue trop grande pour son contenu, prend un aspect festonné très caractéristique. C'est ainsi qu'au troisième jour l'aspect du lobule peut se résumer ainsi : tissu épithélioïde où prédominent les cellules du stroma densifiées, raréfaction énorme des petites cellules dont l'absence à la périphérie est même totale, ondulation de la basale, intégrité des corpuscules de Hassall.

Entre le deuxième et le cinquième jour, survient une poussée de polynucléose dans le parenchyme : arrivés dans la corticale, les leucocytes prennent deux directions opposées, soit vers les espaces conjonctifs, soit vers la médullaire; dans le tissu conjonctif, ils s'amassent en abondance, puis sont phagocytés par de gros macrophages qui les emportent dans la circulation; dans la médullaire, ils s'approchent des corpuscules de Hassall et bientôt sont englobés entre les éléments qui concourent à la formation de ces corpuscules.

En effet, dès la fin du troisième jour, ces derniers commencent à présenter les premiers signes d'un processus d'hypertrophie; par adjonction très active de cellules réticulaires à leur périphérie, ils s'accroissent rapidement et, au cinquième jour, ils représentent déjà une part importante de la médullaire. Entre le neuvième et le treizième jour, ils deviennent gigantesques, souvent visibles à l'œil nu lorsqu'ils se sont fusionnés à plusieurs, et finissent par représenter à eux seuls tout ce qui reste de la médullaire; autour d'eux, une simple bande de parenchyme complète le lobule. Cette hypertrophie des corps concentriques domine toute la période qui s'étend entre le cinquième et le quinzième jour.

Mais d'autres points sont à examiner durant cette période. Le premier est la réapparition des karyokinèses qui commence à se produire dès le cinquième jour; d'abord rares et localisées à la région moyenne de la corticale, les mitoses deviennent progressivement plus abondantes et témoignent d'un début de régénération, à un moment où tout indique que nous sommes, pour tous les autres éléments, en pleine période régressive. Le deuxième consiste dans l'envahissement du parenchyme par des éléments de sclérose qui, partis de la basale, s'insinuent en sens radiaire entre les cellules du lobule, avec lesquelles elles n'affectent jamais que des rapports de contiguïté; cette sclérose présente son maximum vers le treizième jour. Enfin, le troisième point sur lequel nous voulions insister, c'est l'apparition dans les espaces conjonctifs, maintenant considérablement élargis, d'une multitude d'éléments variés, en particulier de tissu lymphomyéloïde disposé en amas au voisinage des lobules et des vaisseaux.

Ainsi, aux alentours du quinzième jour, période où nous avons vu le thymus présenter sa réduction pondérale maxima, et, dans ce thymus, le parenchyme atteindre lui-même ses dimensions les plus exiguës, l'examen microscopique nous montre l'aspect suivant : *espaces conjonctifs* énormes contenant de la fibrine, des faisceaux collagènes abondants, et surtout des cellules des types les plus divers collectés sous forme d'amas serrés, soit libres, soit englobés dans les vaisseaux. — *Lobules* minuscules, représentés essentiellement par des corpuscules de Hassall hypertrophiés, autour desquels une bande de parenchyme apparaît seule, parcourue par des tractus.

de sclérose, et contenant des petites cellules redevenues assez abondantes grâce à une régénération déjà très marquée : *Randschicht* toujours claire et libre de tout élément lymphoïde.

Nous arrivons ainsi au début de la troisième semaine. A ce moment, la prolifération mitotique des petites cellules devient intense, si bien que les lobules, déjà plus riches en éléments cellulaires, commencent à reprendre de leur ampleur et que la basale voit s'atténuer un peu la profondeur de ses festons. Dès le seizième jour, la corticale est presque reconstituée ; elle se présente sinon avec son épaisseur normale, du moins avec sa structure coutumière et le tassement de ses petites cellules, qui écartent bientôt de plus en plus les cellules du stroma.

A ce moment, c'est surtout la médullaire qui va se transformer. Progressivement, les corpuscules de Hassall géants deviennent moins nombreux, puis, brusquement, ils disparaissent complètement : au vingtième jour, non seulement on ne retrouve plus trace des formations gigantesques de naguère, mais on ne trouve à peu près plus rien qui rappelle les corpuscules de Hassall, sinon quelques rares ébauches tout à fait naissantes de ces formations. Par contre, à la place des corpuscules disparus, une substance médullaire claire a fait son apparition : dès le vingt-troisième jour, chaque lobule présente à l'observateur ses deux zones habituelles, avec leurs dimensions et leurs caractères respectifs sensiblement normaux.

Et, dès lors, il reste très peu de chose à faire pour que la régénération soit parachevée : à partir du vingt-cinquième jour, les espaces conjonctifs se vident de leurs

cellules migratrices et se rétrécissent; les lobules, grâce à l'abondance nouvelle de leur contenu, reprennent leur ampleur et leur forme premières, la basale perd ses plis. Dans la médullaire, une nouvelle génération de corpuscules de Hassall commence à naître. Les karyokinèses se ralentissent, les petites cellules envahissent à nouveau la couche marginale, et, au trentième jour, le thymus apparaît avec sa structure normale, où seuls les carrefours conjonctifs restent un peu élargis et plus riches en cellules qu'ils ne le sont habituellement.

Considérations sur la variabilité du processus suivant les conditions de l'irradiation.

Tel est l'enchaînement des faits que l'on peut observer dans le thymus à la suite d'une roëntgénisation unique d'intensité moyenne. Nous insistons sur ces deux facteurs : *séance unique, intensité moyenne*; et il faut même ajouter : *filtration moyenne*. En effet, la presque totalité des irradiations rapportées dans ce chapitre ont été effectuées avec la dose incidente III du radiochromomètre de Bordier, les rayons étant filtrés à travers une lame d'aluminium de 0 millim. 88. Mais il est certain que si l'une de ces deux conditions, et à plus forte raison les deux, venaient à changer d'une façon notable, les résultats seraient différents. Nous allons immédiatement en donner un exemple :

Dans les expériences XIX et XX, nous nous sommes appliqué à réaliser pour les deux animaux des conditions identiques sauf une seule, l'intensité de l'irradiation : chats de la même portée, du même poids, irradiés le

même jour sous le même filtre, à la même distance de l'anticathode, et sacrifiés au même instant, vingt jours après l'irradiation. La seule différence est que l'un (exp. XIX) a reçu la dose incidente IV, l'autre (exp. XX) la dose II, soit une dose à peu près moitié moindre que celle qui fut administrée à son frère. Or, après sacrifice, nous constatons : chez le chat modérément irradié, un thymus de 1 gr. 12, identique à peu de chose près à un organe normal; chez le chat intensément irradié, un thymus de 0 gr. 80, de consistance molle, présentant à la coupe des espaces conjonctifs très larges chargés de graisse et de tissu myéloïde, et des corpuscules de Hassall en formation, sans un seul corpusculé adulte. Ainsi, tandis que le premier était régénéré de toutes pièces, le second se trouvait à une période beaucoup moins avancée de la régénération, celle où les espaces interlobulaires sont encore vastes et riches en cellules, et où, après disparition des corpuscules de Hassall géants, une nouvelle génération de formations hassalliennes commence à peine à s'ébaucher.

Donc l'*intensité* de la dose, la *quantité* des rayons paraissent tenir sous leur dépendance l'intensité du processus d'involution et le ralentissement ou le retard du processus de régénération.

Il en est de même pour la *qualité* des rayons reçus par le thymus, en d'autres termes pour la *filtration* qu'on leur a fait subir. Reportons-nous, en effet, aux expériences XV et XVI, qui ont trait à deux chats de même portée sacrifiés ensemble quatorze jours après une irradiation de même intensité; l'examen du thymus de ces deux chats nous montre, chez l'un comme chez l'autre, un stade de

régression qui s'accorde fort bien avec les chaînons précédents et les chaînons suivants, sauf sur un seul point : tandis qu'aux stades qui précèdent (sept, huit, neuf, treize jours) et qu'à ceux qui suivent (seize, dix-neuf jours) les corpuscules de Hassall se montrent invariablement hypertrophiés, dans ces deux pièces on ne trouve que des ébauches de ces corpuscules, *très rares, très petits, moins développés que normalement*. Or, quelle différence trouvons-nous entre les observations de ces chats et celles qui les encadrent ? Tout simplement ceci, que le filtre employé pour eux était de 2 millim. 05 tandis que celui qui servit pour tous les autres était de 0 millim. 88. Il ne s'agit pas d'un hasard, ni d'une réaction individuelle, puisque sur deux animaux différents nous obtenons le même résultat ; d'autre part, nous sommes bien sûr que, sous un filtre de cette épaisseur, les corpuscules de Hassall ont passé par le stade d'hypertrophie, puisque l'expérience XIII, effectuée avec ce même filtre, nous montre au neuvième jour des corpuscules géants. Donc, l'épaisseur du filtre, c'est-à-dire la dureté des rayons, apparaît, comme un facteur agissant sur la rapidité de l'évolution du stroma et des corpuscules de Hassall : avec des rayons très filtrés, ces éléments ont terminé leur involution au quatorzième jour, tandis qu'avec des rayons filtrés modérément, cette involution, caractérisée par l'hypertrophie des corpuscules, se continue jusqu'au vingtième jour environ.

Probablement pourrait-on constater les mêmes variations d'effets, concomitamment avec des variations de distance, d'intensité du courant, d'âge des animaux, etc. Aussi le processus tel que nous venons de le décrire ne

doit-il pas être regardé comme un tableau absolu et invariable, mais comme une moyenne.

Principaux points sur lesquels nos constatations diffèrent de celles de nos devanciers.

En quelques mots, voici, sans entrer dans les détails, quels sont les points de divergence qui existent entre nous et les auteurs qui nous ont précédé.

Avec Bécclère et Pigache, nous sommes en complet désaccord; leur atrophie post-röntgénienne des corpuscules de Hassall nous paraît incompréhensible et nous avons dit plus haut ce que nous en pensions. D'ailleurs, sur plus d'un point ces auteurs, ainsi que MM. Pigache et Worms, nous ont paru parler, en ce qui concerne le parenchyme thymique, un tout autre langage que nous.

Aubertin et Bordet ont bien vu l'hypertrophie des corps concentriques. Mais leur théorie de la phagocytose des petites cellules est totalement erronée : pour eux, ce sont des cellules conjonctives venues du dehors qui phagocytent les débris nucléaires; ce sont ensuite ces mêmes cellules qui édifient le tissu scléreux qui étouffera le parenchyme plus tard. Nous avons montré l'inanité de cette manière de voir : ce sont les cellules du réticulum et elles seules qui se chargent de la liquidation des petites cellules; et quant à la sclérose ultérieure, nous avons vu comment elle émane de la basale périlobulaire. Enfin, ces auteurs ne font aucune mention de la régénération possible.

Quant à Rudberg, la plus grande partie de ses conclusions concordent avec les nôtres, mais nos résultats

différent pourtant des siens sur quelques points importants : 1° Il prétend que les lymphocytes disparaissent *tous, sans exception : c'est certainement faux* pour les irradiations moyennes, et en tout cas les petites cellules sont loin de montrer *toutes* une susceptibilité égale vis-à-vis des rayons, comme il l'affirme. 2° Il est amené par ce fait à échafauder des théories variées pour le repeuplement ultérieur du thymus; notamment il insiste sur l'apport de nouveaux lymphocytes par la voie lymphatique. Nous avons montré, au contraire, que la division mitotique des éléments restés sur place suffit à expliquer ce repeuplement, et que, d'ailleurs, rien ne permet de penser que le cours de la circulation lymphatique pour le thymus soit centripète. 3° Pour lui, le réticulum dégénère sur place, ses cellules perdant peu à peu leur noyau, puis disparaissant en laissant à leur place une lacune dans le parenchyme. 4° Il ne fait aucune allusion au phénomène, capital à nos yeux, de l'hypertrophie des corpuscules de Hassall.

Ce dernier fait peut avoir deux explications : il se peut que Rudberg ait vu ces formations gigantesques, mais qu'il les ait interprétées faussement; on voit, en effet, fréquemment décrits dans ses protocoles, de *vastes kystes* contenant des *séquestres*, qu'il considère comme des plages de désintégration, et ni son texte, ni ses figures ne sont assez explicites pour qu'on se rende compte de ce qu'il a voulu exactement décrire par là; sont-ce des régions analogues à ce que nous avons appelé les *îlots de désintégration* de la corticale ? sont-ce, au contraire, des corpuscules de Hassall kystiques, dont il n'a pas su reconnaître la nature ? L'un et l'autre est possible.

Mais si, vraiment, aucun corpuscule géant n'est apparu dans ses préparations, il faut alors invoquer une autre explication. Nous avons vu comment cette hypertrophie est la résultante d'une accélération particulièrement intense dans l'évolution des cellules du réticulum; or, Rudberg voit disparaître ces cellules d'une tout autre façon, puisqu'il décrit leur dégénérescence et leur fonte sur place, phénomène auquel nous n'avons jamais assisté. Ces deux phénomènes sont connexes : si les cellules du stroma fondent sur place, il leur est impossible d'évoluer en corpuscules de Hassall, et par conséquent de contribuer à l'hypertrophie de ces corpuscules, terme ultime de leur évolution physiologique.

Mais pourquoi cette dégénérescence *in situ* ? Voici l'explication que nous proposons, sans vouloir l'imposer cependant : Rudberg a constamment employé des rayons *non filtrés*. Or, on sait (et M. Regaud en a fait une démonstration éclatante sur le testicule) que les rayons X sont d'autant plus électifs dans leurs effets qu'ils sont plus durs. Là où des rayons non filtrés détruiront tout sur leur passage sans aucune distinction, des rayons durs ne frapperont que certains éléments, respectant totalement les autres, et cette sélection sera d'autant plus élective que le filtre aura été plus épais. Rien d'étonnant, par suite, que Rudberg ait détruit tous les éléments du thymus, lymphocytes et stroma, sans laisser à celui-ci le temps d'accomplir son évolution naturelle. Dans nos expériences, au contraire, grâce à la filtration, nous avons pu frapper les petites cellules en laissant le réticulum intact, et les cellules de ce dernier, accélérant simplement leur évolution physiologique, sont venues former les

énormes corpuscules que nous avons longuement décrits. Ainsi, par une faute de technique, dont on ne peut lui tenir rigueur, vu l'imperfection des connaissances radiologiques à l'époque de ses expériences, Rudberg a pu (c'est du moins l'explication que nous proposons) laisser échapper un des phénomènes les plus intéressants de l'évolution post-röntgénienne du thymus.

CHAPITRE V

RECHERCHES PERSONNELLES (*suite*)

II. — Résultats (*suite*).

2° Effets éloignés et définitifs de la Röntgénisation à doses intenses ou multiples.

Nous avons vu, à la fin du chapitre précédent, l'importance que pouvait avoir la dose de rayons X administrée au thymus au point de vue des phénomènes ultérieurs; une expérience comparative nous a montré que plus cette dose était intense, plus le processus d'involution était profond, et plus le processus de régénération était tardif. On peut se demander si en exagérant l'intensité de l'irradiation il ne serait pas possible de pousser jusqu'à ses limites ce retard de la régénération, si on ne pourrait pas arriver à obtenir une atrophie définitive sans retour possible à l'état normal.

Les expériences de M. Regaud sur le testicule avaient montré la possibilité d'une stérilisation définitive de l'épithélium séminal par une röntgénisation unique, mais intense. Devait-il en être de même pour le thymus ?

Aucun de nos devanciers n'avait tenté l'expérience; le seul d'entre eux qui ait effectué des recherches à longue échéance, Rudberg, assista toujours à la régénération

du thymus, dans les cas où il put obtenir une survie suffisante chez ses animaux pour laisser à la régénération le temps de s'accomplir. Il faut noter, en effet, que, dans les conditions de technique où opérait Rudberg, les doses intenses devaient fatalement être mortelles : l'absence de filtration donnait lieu à des radio-dermites graves; l'exposition du corps entier de l'animal avait également des conséquences fatales; et, par suite, les quelques observations de survie prolongée qui sont relatées dans son travail se rapportent forcément à des animaux qui subirent une irradiation modérée, et chez lesquels la régénération devait survenir. Dans une série d'expériences, cet auteur, pour obtenir une survie plus longue, employa le subterfuge de provoquer d'abord une involution du thymus par inanition, de façon à n'avoir plus besoin que d'une irradiation légère, non mortelle, pour parachever l'atrophie de l'organe; dans ces conditions, il obtint la survie désirée et assista à la régénération; mais, d'après les données mêmes de l'expérience, on voit que le problème pêche par la base.

Les conditions techniques établies par les connaissances radiologiques modernes permettent d'éviter les difficultés auxquelles se heurta Rudberg; il est possible, en effet, grâce à la localisation précise des rayons et à l'emploi de radiations filtrées, d'éviter non seulement la mort de l'animal, mais même les accidents cutanés sérieux. Aussi avons-nous effectué une série d'expériences dans lesquelles des irradiations intensives du thymus devaient être suivies d'une survie prolongée, de façon à obtenir un résultat, quel qu'il fût, qu'on pût considérer comme définitif.

Deux moyens se présentaient à nous pour obtenir une application considérable de rayons : on pouvait administrer en une fois une dose massive, ou bien administrer une série de doses moyennes séparées par un intervalle de temps variable. Le premier de ces procédés est plus difficilement applicable; en effet, il y a une limite de résistance de l'appareillage que l'on ne peut dépasser : le transformateur et l'interrupteur s'échauffent, les conditions deviennent telles qu'on est obligé de s'arrêter. Néanmoins, on peut obtenir à travers un filtre de 2 millim. 05 la teinte IV du chromoradiomètre de Bordier, soit 25 H environ.

La notion du filtre est très importante; en effet, pour une expérience à longue échéarpe, il faut à tout prix éviter la radio-dermite, cause de mort ou tout au moins d'infection susceptible de fausser les résultats; le seul moyen est d'éliminer par une filtration sérieuse tous les rayons mous ou moyens pouvant s'arrêter à la peau; on conçoit que, dans ces conditions, la quantité de rayons à faire sortir de l'ampoule soit bien plus considérable pour obtenir une teinte donnée sur la pastille que s'il s'agissait d'obtenir la même teinte sous un filtre plus mince; en outre, dans ces conditions, on peut admettre que *tous* les rayons pénètrent jusqu'au thymus, tandis que sous un filtre de 0 millim. 88 par exemple, une portion d'entre eux est arrêtée par les plans superficiels. En d'autres termes, la teinte IV sous un filtre de 2 millim. 05 représente une quantité supérieure de rayons absorbés par le thymus que cette même teinte sous un filtre de 0 millim. 88. C'est ce qui explique (et c'est là que nous voulions en venir) que cette même dose IV, déjà obte-

nue une ou deux fois dans la série précédente, mais sous un filtre de 0 millim. 88, n'ait pas alors produit de résultats semblables à ceux que nous allons exposer.

L'application de doses répétées représentait un procédé plus commode; dans quatre expériences, nous avons pratiqué deux irradiations, toujours à l'aide d'un filtre épais, séparées par des intervalles de six, onze, treize, quinze jours, et ne dépassant pas, chacune, en intensité, la dose II ou III. Malheureusement, deux de ces animaux furent malades; l'un eut une péritonite (probablement traumatique) qui nous obligea à le sacrifier de façon assez précoce; l'autre supporta mal les terribles chaleurs de l'été 1911; il se mit à dépérir, à présenter des vomissements, et lorsque vint le moment de le sacrifier, il était malingre et ne pouvait être considéré comme normal. Nous reporterons donc ces deux observations au chapitre suivant, consacré aux animaux malades. Disons tout de suite, du reste, que chez ceux qui se portèrent bien jusqu'au bout, les résultats en ce qui concerne le thymus, se montrèrent absolument analogues.

Nous avions l'intention de pratiquer sur quelques animaux un nombre d'irradiations supérieur à deux; mais les résultats qu'on va lire nous montrèrent que c'était inutile, et que nous n'avions aucun bénéfice à tirer de ces séances multipliées.

Voici le protocole de cette série d'expériences :

EXPÉRIENCE XXIV. — Chat 70 (XVII/3). Survie, 32 jours.

Irradiation le 3 octobre 1911 (âge, 44 jours). Poids, 430 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 138 mm. ; durée, 35 min. ; intensité moyenne, 3,75 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 14 cm. ; dose incidente, IV un peu faible (lumière du jour).

Sacrifice le 4 novembre (survie, 32 jours). Poids, 692 gr. L'animal a subi du 3^e au 7^e jour après l'irradiation une légère diminution de poids, puis a augmenté régulièrement. Depuis deux semaines, radioépidermite légère avec dépilation et petites croûtes purulentes, mais sans ulcération vraie.

Examen macroscopique. — Infiltration œdémateuse de la région médiastinale antérieure, du péricarde et du thymus. Thymus formé de grains disséminés dans la masse œdémateuse. Poids (avec œdème), 0 gr. 48.

Examen microscopique. — On ne voit, dans la coupe que 3 ou 4 rudiments d'îlots parenchymateux ayant chacun 1 à 3 dixièmes de mm., et exclusivement formés par des cellules du stroma groupées en amas et séparées par d'épaisses bandes de sclérose.

Il y a de ci de là, dans ces îlots, quelques p. c. t. disséminées, soit libres, soit englobées dans les cellules réticulaires.

Chacun de ces rudiments est entouré par une petite zone de tissu conjonctif qui le sépare du tissu adipeux environnant. Dans ce tissu conjonctif on voit d'assez nombreuses cellules : cellules fixes, nombreux polynucléaires, très nombreuses cellules éosinophiles à noyau rond ; parmi ces dernières, quelques-unes ont des formes allongées ou irrégulières, parfois amœboïformes ; on distingue très nettement leurs granulations protoplasmiques.

On trouve *une* karyokinèse dans la préparation.

Dans tout le reste de la coupe, tissu adipeux remarquable par le caractère embryonnaire de ses cellules, qui sont mousseuses, à vacuoles fines et multiples et à noyau central.

EXPÉRIENCE XXV. — Chat 55 (X/2). Irradié deux fois. Survie, 30 jours après la deuxième séance.

Première irradiation le 24 mai 1911 (âge, 80 jours). Poids, 910 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 171 mm. ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 5,25 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, III (lumière du jour).

Deuxième irradiation le 6 juin 1911 (âge, 92 jours). Poids, 1020 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 145 mm. ; durée, 25 min. ; intensité moyenne, 5 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, II (lumière du jour).

Le 17 juin. — Poids, 1130 gr. Animal très bien portant. Début de dépilation de la région irradiée.

Sacrifice le 7 juillet. La dépilation thoracique a persisté mais sans aucune ulcération radiodermique. Animal très bien portant ; courbe de poids régulièrement ascendante. Poids, 1190 gr.

Examen macroscopique. — Thymus minuscule, impondérable, entouré de graisse et de tissu conjonctif.

Examen microscopique. — Parenchyme réduit à quelques rares flots minuscules, dont la structure ne rappelle que très vaguement le tissu thymique.

Pas trace de c. de H.

Parenchyme formé par des vaisseaux très serrés, séparés par du tissu conjonctif dans lequel on trouve des cellules rappelant celles du réticulum et les p. c. t. (?) ; mais rien qui rappelle la structure du lobule thymique. On trouve un petit nodule formé de cellules étoilées à prolongements anastomosés circonscrivant des vacuoles claires : il semble que ce soient des cellules réticulaires à l'état pur.

Autour de ces nodules, tissu conjonctif dense assez riche en cellules diverses : lymphocytes, grandes cellules éosinophiles. Lobules adipeux au voisinage des flots de parenchyme.

Le ganglion préthymique, irradié comme le thymus, se montre complètement régénéré et d'aspect normal, à cela près qu'il est rempli de globules rouges nucléés (transformation myéloïde).

EXPÉRIENCE XXVI. — Chat 64 (XI/3). Irradié deux fois. Survie, deux mois après la deuxième irradiation.

Première irradiation le 28 juin 1911 (âge, 49 jours). Poids, 515 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 158 mm. ; durée, 35 min. ; intensité moyenne, 4,75 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 15 cm. ; dose incidente, III faible (lumière du jour).

Deuxième irradiation le 13 juillet 1911 (âge, 64 jours). Poids, 535 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 158 mm. ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 4 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 15 cm. ; dose incidente, II (lumière du jour).

Sacrifice le 13 septembre 1911 (survie, 62 jours). Poids, 835 gr. L'augmentation de poids a été irrégulière et médiocre. L'animal a présenté de la dépilation (sans radiodermite) de la région exposée ; lors du sacrifice, *les poils commencent à repousser*. L'animal tousse un peu.

Examen macroscopique. — L'autopsie ne révèle rien d'anormal du côté des viscères. Thymus très réduit, pesé certainement avec beaucoup de tissus avoisinants, eu égard à l'impossibilité de le distinguer de la graisse. Poids de la masse totale, 0 gr. 35.

Examen microscopique. — La coupe se compose d'une atmosphère adipeuse dans laquelle se distinguent deux lobules thymiques minuscules, mesurant chacun 1/4 de millimètre environ, et formés de tissu cortical absolument typique. Ces deux îlots ne représentent qu'une partie infime de la coupe, et par conséquent le poids du vestige thymique n'est qu'une minime fraction du poids indiqué ci-dessus.

Dans d'autres points, 2 ou 3 petits îlots noyés dans la graisse rappellent de très loin le parenchyme thymique et apparaissent comme définitivement stérilisés ; ils se composent d'un peloton vasculaire, de tissu conjonctif englobant quelques cellules réticulaires, de cellules éosinophiles à noyau rond, et de cellules énigmatiques à protoplasma criblé de vacuoles bleuâtres ; ces dernières sont destinées à disparaître sur place comme en témoigne la dégénérescence de certains de leurs noyaux.

En somme, thymus à peu près annihilé.

Dans ces trois expériences, les résultats ont été les

mêmes; d'autre part, les survies des animaux, qui furent de trente-deux jours après l'irradiation unique, de trente et soixante-deux après la seconde des irradiations doubles, semblent suffisantes pour que ces résultats puissent être regardés comme satisfaisants. Il faut se rappeler, en effet, que l'échéance de trente jours est celle à laquelle tout travail de régénération est terminé lorsque l'irradiation a été moyenne; d'ailleurs, si l'on était tenté de considérer comme insuffisantes les survies de trente



FIG. XI

Thymus de chat (n° 55), roentgénisé deux fois, trente jours après la deuxième irradiation. *Zenker. Hémalum-éosine. G=8 diamètres 1/2.* Coupe transversale totale du thymus, vue à la même échelle que les fig. I et III pour montrer l'énorme réduction que l'organe a subie.

Les régions sombres représentent les vestiges du parenchyme, réduit à des rudiments méconnaissables, et des vaisseaux coupés en travers, dont on distingue le contour.

et trente-deux jours, nous répondrions que celle de soixante-deux jours ne l'est, à coup sûr, pas; or, les résultats obtenus à cette date sont sensiblement identiques à ceux que nous avons observés pour la survie d'un mois; il semble donc légitime d'en conclure qu'au bout du premier mois les résultats sont tels qu'ils ne varieront plus désormais.

Voyons quels sont ces résultats. Au point de vue macroscopique, nous trouvons le thymus réduit à des rudiments presque imperceptibles. Une fois, il est tout à fait impondérable; dans les deux autres cas, on prélève des masses pesant respectivement 35 et 48 centigrammes; mais l'examen microscopique ultérieur montre l'inanité de ces pesées, car la masse prélevée apparaît composée en majeure partie de graisse, au milieu de laquelle les

vestiges du parenchyme thymique n'entrent que pour une minuscule fraction, pouvant être évaluée à 1/10 peut-être; c'est donc à 4 ou 5 centigrammes à peine qu'il faudrait réduire le poids assigné à ces vestiges thymiques.

Au point de vue structural, voici ce que le microscope nous montre : la coupe est composée d'une plage de tissu adipeux entremêlé de tractus conjonctifs. Au sein de cette atmosphère adipeuse on aperçoit quelques îlots plus sombres dans lesquels un examen soigneux permet de reconnaître les éléments du thymus; ces îlots sont tantôt bien délimités et faciles à compter, tantôt plus ou moins diffus et disposés sous forme de traînées assez vagues (chat 55, fig. XI). Mais toujours ce sont des rudiments absolument méconnaissables à première vue et ne présentant aucun vestige de la structure habituelle du thymus : tantôt c'est un îlot de tissu cortical à l'état pur, sans aucune trace de substance médullaire; tantôt c'est, au contraire, une agglomération de cellules du réticulum parmi lesquelles on a peine à trouver une ou deux petites cellules thymiques; tantôt ce sont des nodules plus ou moins scléreux et riches en vaisseaux, au milieu desquels se trouvent mélangés sans aucun ordre cellules réticulaires et cellules lymphoïdes. Un fait constant est l'absence totale de toute formation rappelant de près ou de loin les corpuscules de Hassall. Souvent, les cellules réticulaires qui se trouvent là présentent des caractères de dégénérescence, des noyaux plus ou moins ratatinés ou flétris, semblant indiquer qu'elles vont disparaître sur place.

En somme, ce n'est pas un thymus que l'on a sous les yeux : ce n'est même pas du tissu thymique. Ce sont des

débris informes, où un œil prévenu parvient à reconnaître les éléments thymiques qu'il y cherche, mais où l'histologiste le plus instruit ne parviendrait pas, s'il n'était averti, à diagnostiquer la nature de l'organe qu'il a sous les yeux. En présence de vestiges aussi minimes et aussi déformés, il est impossible de ne pas conclure à l'annihilation définitive du thymus.

Un fait, cependant, pourrait susciter un doute : dans deux des préparations, il nous a été possible de mettre en évidence des figures de karyokinèse en nombre, à la vérité, très restreint : deux dans une coupe, une dans une autre. Faut-il en conclure qu'une régénération de l'organe est encore possible ? Certainement non. Sans doute, la vitalité des quelques cellules qui restent n'est pas éteinte, ainsi que le prouvent ces images de mitose ; peut-être même les rares îlots parenchymateux que l'on observe et qui n'ont plus entre eux aucune connexion pourront-ils continuer à vivre pour leur propre compte. Mais il serait absurde de penser que ces rudiments microscopiques, qui représentent peut-être le centième de la masse de l'organe primitif, soient capables de régénérer un thymus authentique. On peut considérer, après cette épreuve de un ou deux mois, que le thymus est bien fonctionnellement et anatomiquement, sinon histologiquement, détruit.

Ainsi la conclusion s'impose : une irradiation unique de 25 H environ, ou deux irradiations d'intensité deux fois moindre, et séparées par un intervalle de six à quinze jours, sont susceptibles d'anéantir à tout jamais la glande thymique. Ce résultat est dû vraisemblablement au mécanisme suivant : dans le premier cas, *tous* les éléments

du parenchyme sont touchés, et rien ne reste plus pour régénérer par mitose l'organe atrophié, ainsi que cela se passe après les irradiations moyennes. Dans le second cas, un processus d'involution commence sans doute après la première irradiation, absolument comme dans nos premières expériences, laissant intacts un certain nombre d'éléments, réticulaires ou lymphoïdes ; là-dessus survient la deuxième irradiation qui, cette fois, a raison de tout ce que la première avait respecté.

Ces résultats s'opposent à la théorie de Rudberg d'après laquelle la régénération se fait par immigration : si ce mécanisme était exact, rien n'empêcherait qu'une régénération ne se produise, même après des irradiations intenses, par apport d'éléments exogènes. Il n'en est rien : les cellules propres du thymus une fois anéanties, toute régénération devient impossible.

Ce qu'il faut retenir de cette série d'expériences, c'est que le but que nous nous proposons, à savoir la stérilisation permanente et définitive du thymus par les rayons X, est chose possible ; c'est un point que personne, avant nous, n'avait pu établir.

CHAPITRE VI

RECHERCHES PERSONNELLES (suite)

II. — Résultats (fin).

3° L'involution pathologique du thymus comparée et combinée à l'involution röntgénienne.

Dans les chapitres qu'on vient de lire, les phénomènes consécutifs à l'irradiation du thymus ont été étudiés chez des animaux bien portants; dans ces conditions, les modifications constatées sont bien certainement dues à l'action de l'agent physique, puisque toute cause d'erreur d'ordre morbide a été évitée; l'ensemble de cette étude pourrait s'intituler : *Anatomie pathologique expérimentale du thymus röntgénisé*.

Mais, à côté de ces animaux sains, nous avons eu l'occasion d'examiner des animaux malades. En premier lieu, une épidémie de cette affection grave que les vétérinaires appellent la « maladie des jeunes chats », est venue décimer pendant une période de quelques semaines tous les animaux logés dans un de nos locaux; cette maladie, qui est infectieuse, comme la « maladie des jeunes chiens », mais dont l'agent pathogène est encore inconnu, est caractérisée essentiellement par un catarrhe oculo-nasal intense qui se transforme rapidement en

ophtalmie purulente et coryza purulent, s'accompagne de cachexie progressive et amène la mort en quelques jours; les cas curables sont exceptionnels; seuls les individus adultes (et nous avons eu l'occasion de le vérifier) guérissent assez généralement (1). D'autre part, quelques-uns de nos animaux, sans présenter aucun symptôme de localisation, évoluèrent comme des anormaux : malingres, débiles; d'un poids notablement inférieur à la normale, s'alimentant mal, il représentaient assez bien le tableau de ce qu'on désigne, en pathologie humaine, sous le nom d'athrepsie. Enfin, deux de nos chats eurent des affections aiguës : une pneumonie et une péritonite.

Pour tous ceux de ces animaux chez lesquels la maladie évolua après l'application du traitement roentgénien (et ce fut le cas pour presque tous, car ceux qui tombèrent malades avant d'avoir été traités, furent éliminés d'emblée), il semblait que l'expérience dût être perdue et qu'il fallût les considérer comme inutilisables. On sait, en effet, combien le thymus est sensible aux variations de l'état général; des travaux récents ont montré que cet organe est, de tous, celui sur lequel les troubles de l'équilibre physiologique se font le plus intensément sentir. En conséquence, les modifications observées sur le thymus de semblables sujets ne pouvaient nous fournir aucun renseignement utile concernant les effets de l'irradiation, la cause d'erreur étant énorme.

A la réflexion cependant, il nous apparut que ces expériences méritaient de ne pas être éliminées. Sans doute

(1) Nous devons ces renseignements d'ordre vétérinaire à l'obligeance de M. le professeur Lesbre, de l'école de Lyon, que nous sommes heureux de remercier ici.

on ne pouvait pas les faire figurer dans la même série que celles concernant les individus sains; c'eût été assimiler des faits non comparables, et nos résultats généraux en eussent été faussés. Mais on pouvait penser que l'étude de ces thymus appartenant à des individus athreptiques ou atteints de maladies infectieuses présenterait un intérêt particulier : chez les animaux non irradiés, elle montrerait en quoi consistent les lésions thymiques dues à la maladie, données qui n'ont jusqu'ici été recueillies que chez l'homme; chez les sujets roentgénisés, elle montrerait dans quelle mesure la maladie accélère ou intensifie le processus d'involution, ralentit ou empêche le processus de régénération.

Cette nouvelle méthode, où l'expérimentation s'associait à l'anatomie pathologique proprement dite, nous parut digne d'être faite, et c'est pourquoi tous ces sujets furent examinés avec le même soin que les individus sains, et cela, non sans fruit, comme on pourra le voir.

Avant d'exposer les résultats de nos observations, disons quelques mots touchant ce que l'on sait des modifications du thymus dans les états pathologiques.

Le thymus dans l'inanition. — Sous l'influence d'un jeûne plus ou moins prolongé, et même d'une alimentation simplement réduite, le thymus subit une régression considérable. Ce fait avait déjà été signalé par Friedleben chez le chien au milieu du siècle dernier. Mais il faut en venir aux travaux récents de l'école suédoise (Hammar, 1905, Jonson, 1909) pour avoir, sur ce point, des données parfaitement précises. D'après Jonson, quatre semaines d'alimentation réduite peuvent ramener le thy-

mus au trentième, et le parenchyme au soixante-cinquième de leur poids. Au microscope, la succession des faits est la suivante : émigration des lymphocytes hors des lobules et réduction, puis disparition de la corticale; aspect, dès lors, épithélial du parenchyme; diminution considérable des mitoses; plus tard, dégénérescence du réticulum; résistance prolongée des corpuscules de Hassall, qui finissent pourtant par diminuer de nombre en dernier lieu; dans le tissu interstitiel, la graisse disparaît, remplacée par un tissu conjonctif imbibé de sérosité, lequel finit par se réduire également. Si l'alimentation redevient alors abondante, on assiste à une régénération progressive, pendant laquelle les lymphocytes semblent revenir par voie sanguine et lymphatiques, puis se multiplier par mitose. Quant aux corpuscules de Hassall, ils ne reparaissent que tard (après deux semaines d'alimentation abondante) et commencent par montrer des formes unicellulaires, puis de plus en plus grandes. Récemment, Jolly et Levin ont pu faire des constatations analogues chez les oiseaux; chez ces animaux, le jeûne peut faire perdre au thymus jusqu'à 77 p. 100 de son poids, pendant que le poids du corps ne diminue jamais de plus de 30 à 35 p. 100. Il existe donc bien une action élective du jeûne sur le thymus : dans l'émaciation générale de l'individu, c'est lui qui présente la réduction de beaucoup la plus considérable. Cette atrophie par inanition, que Hammar appelle *involution accidentelle*, est suivie d'une régénération totale lorsque le jeûne vient à cesser, et tout cela présente en somme une analogie très grande avec les phénomènes qui suivent la roentgénisation.

Le thymus dans les maladies cachectisantes. — La réduction énorme du thymus constatée dans toutes les autopsies d'enfants ayant succombé à des affections longues et cachectisantes a, depuis quelque temps, frappé les observateurs. L'organe présente, dans ces conditions, un aspect fibreux, dur et rouge; son poids est réduit à 2 ou 3 grammes; il affecte, en un mot, les caractères de l'atrophie scléreuse (Marfan). Cette involution pathologique a été bien étudiée pendant ces dernières années (Durante, 1896; Mettenheimer, 1897; Smith, 1903), et en particulier chez les athrepsiques, dans la thèse de Farret (1901), et les travaux récents de Lucien et Parisot (1908-1911). C'est dans cette forme de cachexie essentielle de l'enfance que les modifications thymiques sont à leur comble; de là à échafauder une théorie faisant de l'atrophie du thymus le phénomène primitif, et de l'insuffisance thymique la cause de l'athrepsie, il n'y avait qu'un pas, que quelques auteurs se crurent autorisés à franchir. Pourtant, un examen plus critique de la question, la constatation d'atrophies analogues dans des maladies différentes de l'athrepsie, l'inefficacité à peu près certaine de l'opothérapie thymique chez les athrepsiques, permirent de montrer que, là comme dans tous états pathologiques chroniques, et comme dans l'inanition, l'atrophie thymique était un effet, et non point une cause. C'est en effet là un résultat banal et univoque de tous les processus morbides de longue durée qui, chez l'enfant, sont susceptibles de provoquer une émaciation notable : le thymus, dans ces conditions, subit, comme dans le jeûne, une involution qui dépasse de beaucoup en intensité, la réduction générale de l'individu, voire celle

des différents organes pris séparément. Et, même dans les affections aiguës mortelles (les seules dont on puisse parler sciemment, puisque ces constatations sont toujours d'ordre nécropsique), le thymus se trouve à peu près toujours atrophié, pour peu que la maladie ait eu une durée suffisante pour amener une dénutrition de quelque importance. En somme, peut-être pourrait-on ramener cette involution pathologique à une simple variété de l'involution par le jeûne, ou plutôt relier ces divers cas sous une rubrique commune : *involution du thymus par dénutrition*.

Quoi qu'il en soit, dans toutes ces formes de cachexie, lente ou rapide, essentielle ou symptomatique, infectieuse ou toxique, le thymus se présente uniformément avec les caractères de l'atrophie scléreuse. L'organe apparaît minuscule, rouge, de consistance fibreuse, parfois complètement méconnaissable. L'examen microscopique y montre des lésions d'intensité variable, suivant le degré de l'atrophie et la durée de la maladie qui l'a produite. Des examens en série ont permis d'établir les phases de ce processus atrophique (Lucien et Parisot, Tixier et M^{lle} Feldzer). On voit d'abord les espaces conjonctifs s'élargir, les vaisseaux qu'ils contiennent se dilater, donnant tous les signes d'une congestion active de l'organe; puis, dans le parenchyme, les petites cellules commencent à se raréfier dans la corticale, laquelle se garnit, à leur place, d'éléments épithélioïdes à protoplasma abondant et à noyau clair; bientôt, cette raréfaction devient telle, que toute distinction entre la corticale et la médullaire devient impossible. Plus tard, la raréfaction des cellules corticales, continuant toujours, on trouve, dans

chaque lobule, la zone périphérique plus claire que la zone centrale, où les petites cellules sont restées en nombre normal : c'est le stade du *lobule thymique inverti* (Lucien et Parisot). A ce moment, les corpuscules de Hassall s'accroissent en nombre et en taille (1) ; on les trouve soit avec leurs caractères ordinaires, soit kystiques ou infiltrés de substance calcaire; souvent ils forment des masses volumineuses, pluricentriques, résultant de l'assemblage de plusieurs d'entre eux, et constituant de vastes cavités kystiques autour desquelles reste une mince zone de parenchyme (Tixier et M^{lle} Feldzer). Enfin, lorsque l'atrophie est à son comble, le thymus peut être trouvé réduit à un nodule fibreux, riche en vaisseaux, et dans lequel quelques petits îlots lymphoïdes disséminés, ne contenant que de rares vestiges de corpuscules de Hassall, représentent les restes de la glande.

Tels sont les stades de l'involution thymique consécutive ou concomitante aux maladies chroniques ou aux maladies cachectisantes aiguës de l'enfance; c'est sous cette forme qu'on peut l'observer, non seulement dans l'athrepsie, mais encore dans la syphilis héréditaire, dans la tuberculose, le myxœdème, l'hypotrophie, le rachitisme, et encore dans toutes les maladies infectieuses, variole, broncho-pneumonie, diphtérie, fièvre typhoïde, qui ont eu un retentissement grave sur l'état général. Il est absolument inutile de passer en revue, comme l'a fait Ghika, la longue série des maladies de l'enfance et d'étu-

(1) On les rencontre, d'après Lucien, jusque dans les régions périphériques du lobule. Ce fait, qui paraît paradoxal à première vue, est pourtant exact ; nous en avons nous-même observé un cas, et nous verrons comment on peut l'expliquer.

dier, dans chacune, les constatations que l'autopsie a pu permettre de faire au niveau du thymus : avec quelques légères variantes, les modifications sont les mêmes dans tous les cas, et peuvent être rapportées à ce tableau de l'atrophie scléreuse.

Or, si l'on a lu le rapide exposé que nous venons de faire des phases de ce processus involutif, d'après les travaux anatomo-pathologiques récents, on a pu s'apercevoir que l'enchaînement des faits est presque calqué sur les phénomènes que nous avons décrits d'après nos propres expériences, comme consécutifs à l'involution röntgénienne; si l'on en exclut la pycnose des petites cellules thymiques, lesquelles, dans l'involution pathologique, quittent le thymus par un autre moyen (1), on retrouve toutes les phases du processus que nous avons longuement décrit. Même réduction des lobules, même élargissement des espaces conjonctifs, même homogénéité du parenchyme, qui finit par présenter l'aspect inverti ; même accroissement des corpuscules de Hassall. Dans les cellules épithélioïdes qui remplissent la corticale après départ des éléments lymphoïdes, il est facile de reconnaître les cellules réticulaires transformées, telles que nous les avons décrites. Enfin, les formes d'atrophie extrême avec transformation fibreuse, vascularisation riche, parenchyme réduit à des rudiments dépour-

(1) Du reste, rien ne nous prouve que la disparition des petites cellules corticales s'effectue sans pycnose : nous avons vu combien, dans nos expériences, cette phase de pycnose est courte : en 48 heures on n'en retrouve plus aucun signe. Il est possible que dans les études anatomo-pathologiques, où l'on n'a pas le choix du moment, la phase si fugace des pycnoses nucléaires, celle par laquelle débute le processus et, par conséquent, qui doit, si elle existe, se produire le plus longtemps avant la mort, ait passé inaperçue aux observateurs.

vus, ou à peu près, de corpuscules de Hassall, représentent, trait pour trait, le tableau des thymus définitivement stérilisés du fait d'irradiations intensives ou répétées.

Ajoutons que la marche des phénomènes dans l'*involution par inanition* a elle-même la plus grande analogie avec cette description; rappelons aussi (et il suffira de se rapporter à notre chapitre premier pour s'en rendre compte) que l'*involution physiologique* de la puberté se déroule, du moins en ce qui concerne le parenchyme, en un processus très peu différent (1).

Signalons enfin que Weymeersch, par injection de sérum thymotoxique, obtint une involution de l'organe caractérisée par l'augmentation du tissu conjonctif et l'aspect du « thymus inverti ».

Dès lors, une réflexion s'impose : c'est que le thymus

(1) Au point de vue du tissu extralobulaire, l'involution physiologique présente un caractère qui lui est propre : c'est l'envahissement de ces espaces par la graisse, qui empiète peu à peu sur le parenchyme. Tixier et M^{lle} Feldzer insistent avec raison sur cette différence entre les aspects de l'organe dans l'une et l'autre forme d'involution : d'un côté atrophie scléreuse, de l'autre dégénérescence grasseuse. Sans doute, au point de vue anatomique, cette différence est absolument vraie ; mais peut-être n'y a-t-il pas lieu d'en faire une distinction fondamentale. Chez l'adolescent bien portant, le tissu conjonctif qui remplace le parenchyme involué se charge de graisse, comme cela a lieu chaque fois qu'existe une masse conjonctive volumineuse susceptible d'emmagasiner des matériaux de réserve ; nous avons vu de même la graisse apparaître au cours de l'involution rentgénienne. Mais chez l'individu cachectique, malade ou inanitié, la graisse a disparu de l'économie, du fait même des conditions physiologiques générales ; il est impossible qu'il s'en accumule en cet endroit, puisque, du fait de l'amaigrissement général, l'organisme, non seulement n'en fabrique plus, mais encore résorbe et utilise celle qu'il avait en réserve. Il ne s'agit donc là, somme toute, que de deux modalités différentes d'un processus uniforme : l'envahissement conjonctif. D'un côté le tissu conjonctif reste sec, de l'autre il se charge de vésicules adipeuses.

n'a pas plusieurs manières d'accomplir son involution. *Qu'il s'agisse d'involution physiologique, accidentelle, pathologique ou röntgénienne, les phénomènes sont les mêmes, et ils s'enchaînent dans le même ordre.*

C'est la conclusion qui découle de l'étude critique de l'involution thymique dans ses diverses conditions étiologiques. Dès lors, si deux de ces conditions se surajoutent, comme dans les observations que nous allons maintenant exposer, il faut s'attendre à ne pas constater de modifications d'un ordre nouveau, mais à constater simplement des modifications plus profondes ou plus rapides. Nous allons voir si cette prévision va se vérifier.

Observations et expériences. — Dans les protocoles qui vont suivre, nous allons étudier d'abord le thymus de deux chats malades non irradiés, puis une série de chats irradiés atteints de la « maladie » dans l'ordre de leur survie après l'irradiation, et enfin trois animaux ayant présenté après irradiation des affections diverses.

OBSERVATION XI

Chat de 3 mois, malingre, n° 30 (III/1). — Poids, 985 gr. au lieu de 1545 gr., poids à la même date de son frère n° 31 (III/2).

Examen macroscopique. — Thymus très réduit, de consistance molle, de structure peu compacte.

Examen microscopique. — Lobules plus petits qu'à l'état normal. La substance corticale, au lieu de former des couronnes complètes, est disposée par îlots périphériques irréguliers, ne faisant pas le tour des lobules. Le reste du parenchyme est pauvre en p. c. t. et montre avec netteté les cellules du stroma. C. de H. semblent augmentés de volume. Nom-

breuses formes de transition entre les c. de H. typiques, à centre dégénéré, et des amas de 2 ou 3 cellules réticulaires non encore dégénérées, qui semblent être le premier stade de la formation des c. de H.

OBSERVATION XII

Chat témoin malade (n° 53). — Age, 45 jours. — Mort spontanément (maladie des jeunes chats). — Poids, 315 gr. — Autopsie quelques heures après la mort. — Thymus très réduit, de consistance molle, mais pourtant très net. — Poids, 0 gr. 36.

Examen microscopique. — Lobules très réduits de volume. Au centre, c. de H. énormes, consistant souvent en très gros kystes à parois nettes, contenant des corps concentriques, des débris grenus non reconnaissables, des leucocytes, etc.

La paroi de ces kystes hassalliens est formée de grosses cellules réticulaires aplaties, disposées en plusieurs couches.

Le reste du parenchyme représente une coque assez mince de tissu cortical : cellules réticulaires typiques, et p. c. t. caractéristiques à noyau rond.

Pas de sclérose. Le tissu conjonctif interlobulaire est légèrement élargi et peut-être fibrineux. On y voit une très grande quantité de cellules, parmi lesquelles les lymphocytes dominent. Mais il y a aussi des mononucléaires plus gros, quelques polynucléaires et de grosses cellules éosinophiles.

Les lymphocytes forment souvent des traînées disposées autour des vaisseaux ; on voit aussi des lymphatiques qui en sont bourrés.

Pas de graisse.

EXPÉRIENCE XXVII. — Chat 45 (VIII/2). Survie, 8 heures. Animal cachectique, atteint de « maladie des jeunes chats ». Poids à 57 jours, 280 gr. (moins de la moitié du poids normal).

Irradiation le 2 mai 1911 (âge, 57 jours).

Filtre, 0,88 ; dist. focale, 133 mm. ; durée, 20 min. ; intensité moyenne, 4 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, IV, un peu faible (lumière du jour).

Sacrifice le même jour, 8 heures après la fin de l'irradiation. Estomac et intestin absolument vides ; évidemment l'animal ne s'alimentait pas depuis plusieurs jours.

Examen macroscopique. — Thymus extraordinairement réduit ; quelques grains glandulaires épars dans la lame conjonctive rétrosternale représentent le résidu, impondérable, du thymus.

Examen microscopique. — Lobules très petits environnés d'espaces conjonctifs très augmentés. Vaisseaux très gros. Limites lobulaires mal définies : corticale envahie par des éléments à noyaux très allongés, très serrés, disposés en tourbillon ou en séries linéaires, et se continuant sans démarcation nette avec les éléments conjonctifs interlobulaires. La corticale normale semble avoir disparu.

Nombreux noyaux pycnotiques homogénéisés, voisinant avec des grains plus petits.

C. de H. normaux comme volume et comme nombre.

EXPÉRIENCE XXVIII. — Chat 46 (X/1). Survie, 8 jours. Mort spontanée (maladie des jeunes chats).

Irradiation le 29 avril 1911 (âge, 55 jours). Poids, 475 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 111 mm. ; durée, 40 min. ; intensité moyenne, 4 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, IV, à peine faible (lumière du jour).

2 mai. — Début de la conjonctivite. Perte de poids, 440 gr.

4 mai. — Conjonctivite purulente ; coryza ; mauvais état général.

6 mai. — Mort spontanée, huit jours après l'irradiation. Lésions des reins (kystes multiples).

Examen macroscopique. — Thymus à peine appréciable, réduit à quelques grains glandulaires épars dans la lame rétrosternale ; absolument impondérable.

Examen microscopique. — Lobules minuscules séparés par

un tissu conjonctif dense ; on ne trouve pas dans ce tissu les cellules à protoplasma éosinophile habituelles.

Lobules : c. de H. énormes, autour desquels le parenchyme se réduit à une petite bande circulaire de cellules très serrées. On y distingue très mal les cellules épithéliales des autres.

EXPÉRIENCE XXIX. — Chat 50 (XIV/4). Survie, 8 jours. Mort spontanée (maladie de jeunes chats).

Irradiation le 20 juin 1911 (âge, 25 jours). Poids, 195 gr.

Filtre, 1,50 ; dist. focale : 158 mm. ; durée, 30 min. ; intensité moyenne, 5 amp. et 2 milliamp. ; dose incidente, IV faible (grand jour).

Le 24 juin. — Poids, 180 gr. Début de conjonctivite.

Mort spontanée le 28 juin ; animal très malingre et franchement malade depuis trois jours.

Poids, 160 gr.

Thymus absolument impondérable.

Examen microscopique. — Disparition totale de la graisse. Régression considérable des lobules, séparés par du tissu conjonctif fibrillaire.

Lobules très réduits, dans lesquels on peut distinguer trois zones : 1° zone interne, composée surtout de c. de H. volumineux, mais bien caractéristiques (lamelles concentriques et infiltration leucocytaire notable) ; autour d'eux une faible épaisseur de tissu médullaire reconnaissable ; 2° zone corticale, avec nombreux vaisseaux dilatés et très serrés ; dans leurs intervalles, tissu conjonctif, p. c. t. à noyaux très polymorphes, quelques rares cellules réticulaires ; 3° zone périphérique de sclérose se continuant insensiblement avec le tissu conjonctif ambiant.

Entre les lobules, tissu conjonctif dense chargé de nombreuses cellules : lymphocytes, mononucléaires moyens, éosinophiles à noyau rond (très nombreux) ; nombreux vaisseaux lymphatiques dilatés contenant divers leucocytes et de grands macrophages vacuolaires.

EXPÉRIENCE XXX. — Chat 54 (IX/2). Survie, 10 jours. Mort spontanée (maladie des jeunes chats).

Irradiation le 24 juin 1911 (âge, 35 jours). Poids, 290 gr.

Filtre, 1,50 ; dist. focale, 158 mm. ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 4,5 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 13 cent. ; dose incidente, III un peu faible (lumière du jour).

Mort spontanée le 4 juillet, après une semaine de maladie. Poids stationnaire, 290 gr.

Examen macroscopique. — Estomac plein d'air. Thymus réduit à quelques grains ; complètement impondérable.

Examen microscopique. — Lobules très réduits de volume, séparés par des espaces un peu élargis ; pas d'œdème ; pas trace de graisse.

Dans les lobules, c. de H. composés, pluricentriques, beaucoup plus développés que normalement. Autour d'eux, zone assez épaisse de parenchyme subsistant, très modifié. P. c. t. dont quelques-unes à noyau rond caractéristique ; d'autres à noyau plus irrégulier. Noyaux du réticulum très reconnaissables. Ce tissu ressemble plutôt à du tissu médullaire que cortical. Quelques mitoses. Infiltration modérée par des polynucléaires.

Tissu conjonctif peu chargé en éléments et totalement dépourvu de graisse.

EXPÉRIENCE XXXI. — Chat 51 (XIV/1). Survie, 13 jours. Mort spontanée (maladie des jeunes chats).

Irradiation le 17 juin 1911 (âge, 22 jours). Poids, 265 gr.

Filtre, 1,50 ; dist. focale, 158 mm. ; durée, 50 min. ; intensité moyenne, 4,5 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 13 cent. ; dose incidente, III fort (lumière du jour).

Mort spontanée le 30 juin ; depuis plusieurs jours l'animal était atteint de la « maladie », ainsi que sa mère et ses frères ; la mère, malade, avait sans doute un lait insuffisant, d'où inanition relative. Poids à peu près stationnaire depuis l'irradiation.

Thymus absolument impondérable.

Examen microscopique. — Absence totale de graisse entre les lobules. Lobules très réduits. Tissu conjonctif très dense.

C. de H. volumineux, souvent kystiques; assez souvent on les trouve à la périphérie du lobule. Autour d'eux, zone très mince de parenchyme, contenant de nombreux vaisseaux, du tissu conjonctif, quelques petites cellules à noyau polymorphe, et des cellules réticulaires assez nettes.

Tout ce tissu paraît infiltré de fibres collagènes. Passage progressif, sans limites nettes, entre le lobule et le tissu conjonctif. Nombreux polynucléaires dans les lobules.

Tissu conjonctif très dense, avec trame collagène abondante, contenant des lymphocytes, des grands mononucléaires, des grandes cellules éosinophiles.

Pas de thromboses cellulaires dans les lymphatiques.

EXPÉRIENCE XXXII. — Chat 52 (XIV/2). Survie, 16 jours. Mort spontanée (maladie des jeunes chats).

Irradiation le 19 juin 1911 (âge, 24 jours). Poids, 255 gr.

Filtre, 1,50; dist. focale, 158 mm.; durée, 45 min.; intensité moyenne, 4,5 amp. et 2 milliamp.; étincelle équivalente, 13 cent.; dose incidente, III (lumière du jour), (IV, fortement dépassé à la lumière Nernst).

Mort spontanée le 5 juillet, après 11 jours de maladie et de diminution progressive du poids. Même remarque que pour le chat 51.

Examen macroscopique. — Estomac vide, mais gros intestin rempli de matières. Thymus à peine appréciable. Poids, 0 gr. 03.

Examen microscopique. — Absence totale de graisse interlobulaire. Lobules très petits, entourés d'un tissu conjonctif très dense avec lequel leur surface se continue insensiblement.

Lobules : Magnifiques c. de H. kystiques. Tout le reste du lobule est formé par un parenchyme très modifié. On y voit de gros vaisseaux flexueux, serrés. Dans les intervalles de ces vaisseaux, il y a des éléments du tissu conjonctif (fibres teintes en rouge par le picro-ponceau). Cellulès réticulaires très nettes; très peu de p. c. t. et beaucoup de polynucléaires.

A la périphérie des lobules, zone de sclérose.

Dans le tissu interlobulaire, nombreux polynucléaires ; quelques grands mononucléaires.

EXPÉRIENCE XXXIII. — Chat 68 (XVII/1). Survie, 10 jours. Mort de pneumonie.

Irradiation le 3 octobre 1911 (âge, 44 jours). Poids, 355 gr.

Filtre, 2,05 ; dist. focale, 137 mm. ; durée, 45 min. ; intensité moyenne, 3,25 amp. et 2 milliamp. ; étincelle équivalente, 12 cm. ; dose incidente, IV (lumière du jour).

Mort spontanée le 13 octobre (survie, 10 jours). Depuis quelques jours, l'animal toussait et dépérissait. Poids, 240 gr. A l'autopsie, on trouve une pneumonie lobaire bilatérale : les lobes hépatisés plongés dans l'eau tombent au fond du vase.

Examen macroscopique. — Thymus absolument minuscule. Poids avec la lame celluleuse environnante, 0 gr. 03.

Examen microscopique. — Les lobules apparaissent très serrés, mais comme le thymus a été roulé en boule pour la fixation, il ne s'agit sans doute là que d'une densification artificielle.

Parenchyme : Très réduit. Médullaire réduite à des c. de H. géants. Corticale également très réduite, sclérosée. P. c. t. disparues en majeure partie. Celles qui persistent appartiennent à la variété à noyau polymorphe. Assez nombreuses mitoses dans les cellules réticulaires. Nombreux polynucléaires dans le parenchyme.

Tissu conjonctif dense ; pas de tissu myéloïde. Assez nombreuses cellules éosinophiles. Lobules adipeux, composés de cellules non vacuolaires, mais chargées de grosses granulations colorables par l'éosine (cellules adipeuses en régression).

Expérience XXXIV. — Chat 49 (XI/1). Irradié deux fois. Survie 20 jours après la deuxième séance. Malade.

Première irradiation le 26 mai 1911 (âge, 16 jours).

Filtre 1,50 ; distance focale 120 m/m environ ; durée 25 minutes ; intensité moyenne ; 4,50 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente II 1/2 (lumière du jour) ou IV (lampe Nernst).

Deuxième irradiation le 8 juin 1911 (âge, 29 jours). Poids : 310 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 120 m/m ; durée, 1 heure ; intensité moyenne, 3 amp. et 1,5 milliamp. ; dose incidente II (grand jour) (III au demi-jour et IV à la lumière Nernst).

Le 20 juin. — Dépilation de toute la région irradiée (sans aucune ulcération radiodermique). Poids : 310 gr.

Le 28 juin. — Animal malade ; ventre gros ; respiration difficile ; adynamie. On a l'impression qu'il va mourir. Sans plus attendre, on le sacrifie.

Autopsie. — Ascite ; péritonite périhépatique, avec adhérences ; foie gros et dur. Epanchement léger dans les deux plèvres.

Examen macroscopique. — Thymus très réduit ; on le sépare aussi exactement que possible des tissus ambiants. Poids, 0 gr. 11.

Examen microscopique. — La coupe se compose d'une grande quantité de lobules adipeux jeunes, avec vésicules incomplètement développées, et de trois lobules thymiques très réduits.

Dans ces rares lobules : Parenchyme excessivement réduit ; très dense. Pas de c. de H. Pas de cellules du réticulum, ou très peu. Quantité considérable de vaisseaux très serrés avec du tissu conjonctif très dense infiltré de petites cellules identiques aux p. c. t.

Limites des lobules mal définies ; les lobules se continuent par des pointes ou des travées jusque dans les lobules adipeux.

Autour d'eux, tissu conjonctif infiltré par des lymphocytes, de grosses cellules mononucléaires et de grosses cellules éosinophiles.

EXPÉRIENCE XXXV. — Chat 57 (XI/2). Irradié deux fois. Survie 42 jours après la deuxième irradiation.

Première irradiation le 9 juin 1911 (âge, 30 jours). Poids : 255 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 134 m/m ; durée, 18 minutes ;

intensité moyenne 5 amp. et 1,5 millamp.; étincelle équivalente 12 à 16 cm.; dose incidente II fort (lumière du jour).

Deuxième irradiation le 15 juin (âge, 36 jours). Poids : 280 gr.

Filtre, 2,05 ; distance focale, 131 mill.; durée 20 minutes ; intensité moyenne, 4,75 amp. et 2 milhamp.; étincelle équivalente, 12 à 16 cm.; dose incidente, II fort (lumière du jour).

Sacrifice le 27 juillet (survie 42 jours). Poids : 360 gr. L'animal a présenté dès le cinquième jour après la deuxième irradiation de la dépilation thoracique, mais sans ulcération radiodermique. Depuis le 5 juillet jusqu'au sacrifice, il a diminué de poids, tombant de 430 à 360 gr.; vomissements ; alimentation défectueuse. Animal certainement malingre, à ne pas considérer comme normal.

Examen macroscopique. — Thymus presque invisible ; en tout cas absolument impondérable : quelques grains glandulaires dans une lame conjonctive sèche.

Examen microscopique. — Il n'existe plus que des rudiments infimes de tissu thymique ; ces rudiments sont disposés en petits amas très irréguliers, dans une atmosphère cellulograsseuse ; on en compte 9 sur la coupe. Chacun d'eux contient des cellules réticulaires et des p. c. t. mélangés sans aucun ordre ; rien qui ressemble à une corticale ou une médullaire. Pas trace de c. de II. Quelques cellules réticulaires ont une forme hypertrophique à noyau plissé (dégénérescence sur place ?).

On trouve une ou deux figures de karyokinèse dans la coupe.

Chaque îlot parenchymateux est vascularisé richement par de gros vaisseaux disposés en paquets, et dont les parois sont unies par des tractus conjonctifs. D'ailleurs, les îlots sont limités par un tissu conjonctif dense qui envoie des tractus dans leur intérieur. D'où un aspect général très scléreux.

En somme, on ne peut pas parler ici de destruction totale, mais le thymus est réduit à des traces absolument minuscules.

Analyse des faits constatés. — L'étude des deux premiers de ces cas est des plus instructives et nous montre comment se comporte le thymus du chat, en dehors de toute lésion expérimentale, dans deux maladies d'ordre très différent : la première, mal définie, caractérisée par un défaut de développement général que l'on peut assez exactement comparer à l'athrepsie du nourrisson ; la deuxième, maladie infectieuse grave, presque toujours mortelle, analogue à ce que serait, en pathologie infantile humaine, une rougeole très grave, par exemple. Dans les deux cas, ce qui domine, c'est l'atrophie considérable de l'organe et la diminution très marquée des petites cellules dans la corticale. En outre, les corpuscules de Hassall, déjà très volumineux et nombreux dans le premier cas, sont énormes et kystiques dans le second. On note enfin l'augmentation (modérée, il est vrai) des espaces conjonctifs, qui se montrent infiltrés par de nombreuses cellules migratrices, mais dépourvus de graisse.

Toutes ces constatations reproduisent presque textuellement les différents termes de l'involution pathologique, telle qu'elle a été décrite chez l'homme par les anatomo-pathologistes; ces deux observations sont chacune superposables à l'une des phases de l'involution thymique des athrepsiques que nous avons exposées plus haut. Ainsi, première conclusion, le thymus du chat se comporte rigoureusement comme celui de l'enfant à l'égard des maladies consomptives ou infectieuses; il est intéressant de corroborer, chose qui n'avait pas encore été faite, les données de l'anatomie pathologique humaine avec celles de l'anatomie pathologique animale.

En outre, pour nous qui avons longuement observé les

thymus röntgénisés, la deuxième de ces pièces présente un ensemble de caractères vraiment frappants : avec ses corpuscules de Hassall gigantesques entourés d'une simple bande de parenchyme très modifié, avec ses espaces conjonctifs larges et bourrés de cellules, en particulier de lymphocytes en amas, cette pièce rappelle à s'y méprendre un thymus röntgénisé vu une douzaine de jours après l'irradiation. C'est au point que nous avons pu penser un instant qu'il y avait eu erreur dans l'étiquetage des préparations ! Mais, vérification faite, il n'en était rien. Voilà donc un argument intéressant en faveur de l'uniformité du processus involutif, quelle que soit sa cause, conformément à ce que nous avons avancé plus haut.

Voyons maintenant ce que nous apprend l'étude des observations où la röntgénisation vint se surajouter à la maladie. Chez le chat qui fut sacrifié huit heures après l'irradiation, et qui était infecté depuis plusieurs jours déjà, il est très facile de faire le départ entre ce qui est dû à la maladie et ce qui est dû à l'irradiation : il s'agit d'un thymus déjà considérablement réduit et sclérosé, phénomènes auxquels les rayons X sont évidemment étrangers; en outre, les petites cellules restées dans le parenchyme présentent de nombreuses figures de pycnose, comme cela se passe régulièrement huit heures après l'irradiation. Rien de plus simple ici que de rapporter à chacune des deux causes ses effets respectifs; l'irradiation a agi sur un thymus déjà fortement involué; elle a rempli un rôle analogue à celui de la deuxième séance dans les cas de röntgénisation double.

Mais dans les observations suivantes, l'irradiation a

précédé le début de la maladie; or, la « maladie des jeunes chats », affection grave et éminemment cachectisante, semble produire une involution particulièrement rapide et profonde du thymus. Comme tous ces animaux sont morts spontanément du fait de leur infection, ils ont subi une période de cachexie sensiblement égale, et ainsi la maladie semble avoir égalisé, uniformisé le processus involutif; de la sorte, quelle qu'ait été la durée de la survie après l'irradiation, il semble que les lésions thymiques se montrent d'égale importance et, en tout cas, échappent à une description méthodique basée sur l'ordre chronologique. Dans toutes ces pièces, nous trouvons, avec quelques variantes, les caractères de l'involution parvenue à son comble; presque toujours leur aspect est celui que présente le thymus quinze jours environ après l'irradiation : sclérose, disparition des petites cellules, figures hassalliennes énormes et kystiques. C'est ainsi que pour les deux chats morts huit jours après l'irradiation, l'aspect du thymus indique une involution plus avancée qu'elle ne l'est à cette date chez un animal sain ; au contraire, pour celui qui succomba au seizième jour, date à laquelle, chez un sujet bien portant, la régénération commence à se manifester, il est clair que la maladie a empêché toute ébauche de régénération, et le thymus apparaît avec des caractères qu'il aurait déjà perdus à ce stade si la roëntgénisation seule était en cause. Seuls les animaux dont la mort est survenue au dixième et au treizième jour présentent des modifications thymiques assez analogues à ce qu'elles sont à pareille époque chez les sujets sains, précisément parce que cette date correspond, chez eux, au maximum des lésions. En somme, chez tous ces su-

jets où la maladie a suivi l'irradiation, le résultat est bien tel qu'on pouvait s'attendre à le trouver : le processus involutif est accéléré, et la régénération ne se produit pas; ce qui domine évidemment, c'est l'influence de la maladie; il semble que les effets de l'irradiation disparaissent, masqués par les lésions plus rapides et plus intenses que la cachexie a produites.

Il faut pourtant ajouter ceci : c'est que si, au point de vue microscopique, les choses se passent comme nous venons de le dire, la réduction macroscopique de l'organe atteint sous cette double influence un degré inusité : ni chez les animaux malades et non irradiés, ni chez les animaux sains roentgénisés, la diminution pondérale ne s'est montrée si accusée; nous avons trouvé jusqu'à des thy-mus de 3 *centigrammes*, et dans lesquels le tissu conjonctif entrainait encore pour une importante part; cette extrême réduction peut être attribuée à ce que, dans ces cas, la graisse fait totalement défaut, et aussi à ce qu'on ne trouve jamais d'infiltration œdémateuse comme celle que nous avons notée fréquemment chez les animaux roentgénisés bien portants.

A part ces deux faits, d'ailleurs secondaires, l'examen de ces pièces pathologiques nous a montré quelques points de détail que nous n'étions pas habitué à trouver dans l'irradiation roentgénienne :

Dans un cas (exp. XXXI), nous avons trouvé des corpuscules de Hassall hypertrophiés jusqu'aux confins du lobule; ce fait, signalé par Lucien dans le thymus des athrepsiques, est une chose rare. On peut pourtant l'expliquer de la façon suivante : après disparition des petites cellules thymiques, la corticale se trouve tellement ré-

duite, que le lobule tout entier reste pour ainsi dire formé par la seule médullaire ; les limites conjonctives du lobule se sont rétrécies, enserrant la substance médullaire qui, dès lors, existe à l'état presque pur ; de la sorte, les corpuscules de Hassall se forment un peu partout au sein de cette substance, comme ils le font à l'état normal dans la médullaire ; lorsque nous trouvons de ces masses hassalliennes géantes, dont les bords avoisinent la périphérie du lobule, nous devons les considérer (et c'est, du reste, là la véritable interprétation) comme résultant de la coalescence d'une série de corpuscules élémentaires, ainsi que le prouvent les aspects pluricentriques de ces figures ; eh bien, dans ces corpuscules composés, il est clair que les éléments les plus externes se trouvent situés à l'extrême périphérie du lobule. La seule différence entre ces formes-là et celle qui nous occupe, et où des corpuscules périphériques existent à l'état séparé, c'est que là tous les corpuscules du lobule sont fusionnés, tandis qu'ici ils sont encore distincts.

Un autre point qui mérite d'être signalé, c'est l'existence d'une série de poussées de polynucléose à des moments où la poussée principale qui suit l'irradiation doit avoir disparu ; ou plutôt il semble que les polynucléaires existent, tant dans le parenchyme que dans les espaces conjonctifs, d'une façon constante, au cours de l'involution pathologique, comme s'il se passait là une sorte de réaction inflammatoire.

A ces quelques détails près, on ne trouve rien dans les pièces constituant cette série, qui permette de penser que le processus y est différent de ce qu'il est dans l'involution post-röntgénienne ; le tableau est, du reste, le même

chez l'animal qui mourut de pneumonie que chez ceux qui succombèrent à la maladie des jeunes chats. Et si, maintenant, nous jetons un regard sur les deux observations qui terminent la série et qui se rapportent à deux animaux malades, l'un de péritonite, l'autre d'athrepsie, ayant subi chacun deux irradiations, on peut voir que l'analogie se poursuit ; rien ne différencie les lésions constatées dans le thymus de ces sujets de celles que nous avons trouvées chez les animaux bien portants irradiés de façon répétée ou intensive ; et, en effet, comment la maladie aurait-elle pu ajouter quelque chose à un processus d'involution déjà poussé, chez le sujet sain, jusqu'à ses extrêmes limites, limites qu'il semble impossible de dépasser ?

En somme, si nous voulons résumer les données que nous ont fournies ces quelques observations, nous le ferons dans les termes suivants : 1° Les maladies cachectisantes produisent, chez le chat, une involution du thymus identique à celle que l'on décrit chez l'homme en pareilles circonstances ; le processus involutif ne diffère pas de celui qui se produit à la suite de la röntgénisation du thymus. 2° Ces mêmes maladies survenant chez des animaux dont le thymus a été irradié, ne produisent pas de phénomènes qualitativement nouveaux au niveau de la glande, mais accélèrent et intensifient son atrophie, et mettent obstacle à sa régénération. 3° L'atrophie du thymus chez les animaux irradiés deux fois se présente avec les mêmes caractères, que ces animaux soient bien portants ou qu'ils soient malades ; dans un cas comme dans l'autre, l'organe est réduit à des rudiments absolument méconnaissables et impondérables.

CHAPITRE VII

LES QUESTIONS CONTROVERSÉES RELATIVES A L'HISTOLOGIE, A L'HISTOPHYSIOLOGIE ET A LA PHYSIOLOGIE DU THYMUS. -- CONTRIBUTIONS APPORTÉES A LEUR SOLUTION PAR L'ÉTUDE DE L'INVOLUTION RÖNTGÉNIENNE.

Les recherches dont l'exposé a fait l'objet des chapitres précédents auraient été d'une portée et d'un intérêt médiocres si elles avaient dû se borner à la tâche stérile d'étudier les phases d'un processus anatomo-pathologique. Fort heureusement, l'examen minutieux et raisonné de ce processus, l'étude des modifications momentanées ou durables provoquées par lui au sein de l'organe qui nous intéresse nous ont permis de tirer de nos expériences autre chose qu'un catalogue de faits; grâce à nos constatations expérimentales, nous sommes parvenu à jeter un peu de jour sur quelques-uns des points si obscurs et si controversés encore de l'histoire anatomique et physiologique du thymus; nous sommes parvenu aussi à tirer de nos résultats expérimentaux des conclusions pratiques d'ordre thérapeutique; ces dernières feront l'objet du chapitre qui terminera ce travail. Ce que nous voulons exposer ici, ce sont les éclaircissements que l'on peut tirer de nos recherches concernant l'histologie (et l'histophysiologie) du thymus; nous les ferons suivre de quelques

considérations, malheureusement bien incomplètes, d'ordre physiologique.

I. — Considérations d'ordre histologique.

Il n'est pas un seul point de l'histologie du thymus qui n'ait été et qui ne soit encore le sujet de multiples controverses ; la nature, l'origine, l'évolution des divers éléments qui composent le parenchyme sont autant de points sur lesquels l'accord n'est pas fait. Nous allons jeter un coup d'œil sur chacune des théories proposées pour élucider ces divers points, et nous exposerons ensuite nos propres conclusions.

1^o Théories concernant l'histogénèse du thymus.

Les premiers auteurs qui se sont occupés du thymus l'ont identifié avec un ganglion lymphatique. Pour eux, l'organe était d'origine mésodermique, et se composait d'un réticulum conjonctif contenant dans ses mailles des lymphocytes, très serrés dans la corticale, plus éparpillés dans la médullaire. Cette théorie surannée a rapidement été abandonnée dès que les progrès de la technique histologique ont permis d'y regarder de plus près et de reconnaître l'origine embryologique de l'organe. Cependant, il faut reconnaître que cette notion d'un réticulum conjonctif se retrouve jusque dans les publications modernes, où les auteurs qui ne se sont pas spécialement occupés de la question, prêtent volontiers au thymus, d'une façon presque inconsciente, la même charpente réticulaire qu'aux autres formations lymphoïdes.

Dès le milieu du xix^e siècle, les histologistes font jus-

tice de cette théorie ancienne. L'étude embryologique montre alors, avec Kölliker, que le thymus est un dérivé branchial, et qu'il se développe à la façon d'une glande authentique, de nature épithéliale; d'autre part, l'étude de l'organe complètement développé, démontre que le stroma est non pas conjonctif, mais cellulaire; cette notion, résultant de recherches pratiquées sur divers vertébrés, fut confirmée par Afanassiew (1877) pour le thymus humain; depuis, le nombre toujours croissant des recherches relatives au thymus ont établi cette doctrine du réticulum cellulaire d'une façon définitive et irréfutable : le stroma de charpente de l'organe est composé par des cellules étoilées dont les prolongements s'anastomosent bout à bout avec ceux de leurs voisines; dans le réseau ainsi constitué viennent se loger les petites cellules lymphoïdes. Mais ce stroma cellulaire, quelle est son origine ? La réponse est donnée par l'étude du processus embryologique lui-même : on peut voir, en effet, au cours du développement ontogénique (1), l'ébauche épithéliale primitive du thymus se modifier, les cordons cellulaires qui la composent perdre leur structure dense, les éléments se creuser et s'écarter pour prendre progressivement un aspect rameux, et c'est au cours et à la suite de cette transformation (entre la sixième et la huitième semaine pour l'embryon humain) qu'on assiste à l'infiltration progressive des espaces ainsi laissés vides, par une catégorie d'éléments nouveaux, les cellules lymphoïdes. Ainsi, le réticulum du thymus définitif n'est autre chose

(1) Voir dans notre chapitre I^{er} le paragraphe relatif au développement.

qu'une transformation de l'épithélium originel : le *stroma thymique est de nature épithéliale*.

De la sorte, se trouvait établie la parenté étroite de deux faits qui tout d'abord étaient apparus chacun isolément aux observateurs : l'origine épithéliale du thymus; la nature cellulaire de son réticulum.

Cette donnée de la transformation de l'épithélium thymique primitif pour donner le stroma de l'organe définitif, est essentielle et domine l'histoire histologique du thymus. Si nous l'avons exposée tout d'abord, c'est que, à l'heure actuelle, fort peu d'auteurs lui sont restés réfractaires, surtout depuis que les travaux de Hammar l'ont établie sur des bases de certitude. Les recherches récentes de Maximoff (1909) sur le développement du thymus des mammifères viennent encore de la confirmer. Et, cependant, nous verrons qu'il s'est trouvé, et qu'il se trouve encore des anatomistes (les partisans de la théorie de la *pseudo-morphose*) pour nier cette interprétation.

Mais un autre problème se pose, sur lequel les divisions sont encore plus profondes : quelle est la nature des petites cellules thymiques, d'où viennent-elles, quels sont les rapports qui les unissent au réticulum, quelle est leur destinée ? Cette question est encore en suspens parmi les histologistes, même ceux pour lesquels la nature épithéliale du réticulum ne fait aucun doute. Enfin, l'énigme la plus ardue est encore celle qui est relative à la nature et à l'origine des corpuscules de Hassall.

Ces diverses questions ont été solutionnées par les auteurs suivant trois théories principales que nous allons brièvement exposer.

a) *Théorie de la substitution ou de la pseudomorphose.*

— Cette conception, défendue par His (1881-85), puis par Stieda (1882), se résume dans la proposition suivante : il ne reste rien ou presque rien, dans le thymus définitif, de l'ébauche épithéliale embryonnaire. Au cours du développement, le thymus épithélial est envahi en tous sens par le tissu conjonctif et les vaisseaux venus du mésoderme; au niveau de ces vaisseaux, les lymphocytes s'échappent par diapédèse et forment, dans le tissu mésodermique des amoncellements qui ne sont autre chose que des follicules lymphoïdes; à mesure que ces follicules augmentent de volume, ils compriment l'ébauche épithéliale de toutes parts, la refoulent, l'étouffent et finissent par se substituer à elle : si bien que le thymus adulte est un organe mésodermique, dans lequel le réticulum, de nature conjonctive, et les lymphocytes, sont complètement étrangers à l'ébauche première : de celle-ci, quelques vestiges restent seuls, et ce sont précisément les corpuscules de Hassall. Cette substitution de toutes pièces d'un thymus mésodermique à un thymus branchial aurait été suivie par Stieda sur l'embryon du mouton. Après lui, Schaffer, von Ebner, Gulland partagèrent cette manière de voir, qui fut ensuite abandonnée pendant plusieurs années.

b) *Théorie de la transformation.* — Ici, c'est une conception complètement opposée : le thymus définitif est *tout entier* d'origine épithéliale. Les cellules du bourgeon thymique embryonnaire, après s'être transformées, vacuolisées, produisent, par divisions successives, des éléments nouveaux, dont la morphologie diffère complète-

mement des cellules primitives : ce sont les petites cellules thymiques. Ces dernières, incluses dans un stroma épithélial, sont elles-mêmes d'origine épithéliale, et l'organe tout entier, avec tous ses éléments, est en définitive un dérivé de l'entoderme branchial. Dès 1852, Kölliker avait proposé cette théorie ontogénique; parmi les auteurs modernes qui s'en sont montrés partisans, citons Prenant (1894), Schultze, Maurer, Nussbaum et Prymak (1901), Nussbaum et Machowsky (1902), Stöhr (1906), etc. Beard (1896-1900) va même plus loin; les petites cellules ainsi formées par l'épithélium thymique sont, à son sens, d'authentiques lymphocytes; bien plus, ils sont les ancêtres de tous les lymphocytes de l'économie; en effet, suivant lui, ces éléments existent dans le thymus à une époque où aucun autre organe lymphoïde n'en possède. Cette donnée fut combattue par Bryce, qui trouva des lymphocytes dans tous les tissus du corps à un moment où le thymus était encore purement épithélial; par Hammar, qui fit la même constatation chez l'homme, le chien, le poulet et la grenouille; par Stöhr, qui considère les petites cellules comme des éléments particuliers, qui sont et restent épithéliaux, et n'ont rien à voir avec les cellules de la série leucocytaire.

c) *Théorie de la juxtaposition.* — Enfin, entre ces deux théories : origine mésodermique pure, origine épithéliale pure, il y avait place pour une troisième. D'après Ver Eecke (1899), le thymus définitif résulte de la juxtaposition de deux tissus : un tissu épithélial, vestige de l'ébauche primitive, représenté par le réticulum et les corpuscules de Hassall; un tissu lymphoïde, d'origine mésodermique, emboîté, intriqué avec le premier.

Au moment où le thymus épithélial se modifie, où ses éléments sont écartés par la pénétration des petites cellules (ainsi que l'admettent tous les partisans du réticulum épithélial), les lymphocytes arrivent du dehors pour s'insinuer entre eux : ce sont des éléments immigrants.

L'association qui en résulte constitue une véritable *symbiose*, analogue à celle qui résulte de l'union d'une algue et d'un champignon assemblés pour former un lichen.

Cette théorie mixte, qui fait de la petite cellule thymique un lymphocyte véritable, identique à celui des ganglions lymphatiques, est celle pour laquelle penchent, plus ou moins tacitement, la majorité des auteurs actuels. Hammar identifie les petites cellules avec les lymphocytes en raison de leurs caractères morphologiques et microchimiques, de leur amiboïsme, voire de leur sensibilité aux rayons X qui, entre les mains de Rudberg, s'est montrée la même que celle des autres lymphocytes de l'organisme. Rudberg, lui-même, admet que la régénération post-röntgénienne se fait par immigration de lymphocytes venus du dehors, preuve qu'il y a bien identité entre le lymphocyte circulant et celui qui est inclus dans le réticulum thymique.

Les lymphocytes constituent ainsi au sein du réticulum un système de *thèques* intra-épithéliales, absolument semblables à celles que le professeur Renaut a décrites dans l'épithélium qui revêt la tête des follicules clos de l'intestin. Ce n'est pas là, en effet, un exemple unique de cette union des lymphocytes avec un épithélium : l'amygdale, la bourse de Fabricius des oiseaux qui n'est, du

reste, qu'une sorte de thymus (1), présentent ce même dispositif de thèques. Le lymphocyte, comme nous l'a dit souvent le professeur Renault, se loge n'importe où; c'est un oiseau qui va nicher en tout lieu susceptible de lui constituer un nid; et une fois qu'il y est installé, il y fonde une famille et y perpétue sa race.

Dustin (1909) se refuse à admettre cette manière de voir dans son travail sur le thymus des reptiles; pour lui, aucun des arguments de Hammar et de Rudberg n'est irréfutable : les petites cellules thymiques ne sont pas des lymphocytes.

Malgré tout, la théorie de la juxtaposition est celle qui paraît rallier le plus de suffrages si l'on s'en rapporte aux travaux les plus récents.

2° Théories concernant la nature des corpuscules de Hassall.

Nous avons vu, tout à l'heure, au cours de notre rapide revue des théories histologiques du thymus, quelle interprétation était réservée aux corpuscules de Hassall. Pour les pseudomorphistes, ces formations représentent les uniques vestiges du thymus épithélial au milieu de la formation mésodermique qui le remplace; pour les partisans de la juxtaposition, ils font partie de la portion épithéliale du lobule; pour les transformistes enfin, la question ne se pose pas, puisque le thymus tout entier est de nature épithéliale. Ainsi les diverses doctrines semblent

(1) Il est intéressant de noter en passant l'analogie étroite qui existe entre cette bourse de Fabricius et le thymus. Jolly (1911) a fait une étude des plus intéressantes sur cet organe, formation lympho-épithéliale comme le thymus, qui présente lui aussi une involution physiologique due à l'âge et une involution accidentelle par le jeûne.

avoir trouvé un point sur lequel se réalise pour eux une communauté de vues: c'est que les corpuscules de Hassall sont de nature épithéliale. Mais ce n'est là qu'un mot; comment dérivent-ils de l'épithélium, quelle est leur évolution? Voilà une question sur laquelle on cesse de s'accorder, et, d'autre part, il s'est trouvé, parmi les partisans des unes ou des autres de ces théories histogéniques, des voix discordantes pour nier jusqu'à la nature épithéliale des corpuscules de Hassall. Examinons ces différentes manières de voir.

a) *Les corpuscules de Hassall dérivés épithéliaux.* — Les auteurs anciens avaient pressenti, sinon affirmé la nature épithéliale des corps concentriques. Sans parler de Hassall lui-même, qui, les découvrant pour la première fois en 1846, dans le suc laiteux du thymus, les considérait comme des « cellules mères », contenant à leur intérieur des cellules filles, nous retiendrons que Kölliker (1852), Jendrassik (1856), en font des éléments doués d'activité sécrétoire, et que Ecker (1853) les considéra comme des amas de cellules glandulaires tombées en dégénérescence graisseuse. Krause, le premier, en 1876, pose en principe que les corpuscules de Hassall sont des résidus de l'épithélium thymique embryonnaire. Quelques années plus tard, His, puis Stieda, reprennent cette affirmation dans leur théorie de la pseudomorphose, qui fait des corps concentriques l'unique et dernier vestige du thymus primaire. Maurer (1886) pense également que ces formations sont des vestiges embryonnaires; mais les cellules épithéliales qui persistent comme vestiges du thymus primitif ne sont employées qu'en minime partie pour la formation

des corpuscules de Hassall, la plupart étant réparties irrégulièrement, en amas ou isolément, dans le parenchyme.

Avec Prenant (1894), le mécanisme de leur formation se précise : cet auteur assiste, dans le thymus jeune, à des groupements de cellules épithéliales hypertrophiées qui semblent devoir être l'ébauche de corps de Hassall ; Nussbaum et Prymak (1901) partagent cette opinion et considèrent les corpuscules comme des conglomérations de cellules épithéliales vieilles et envahies par les leucocytes. Ebner (1902), Goodall (1905) précisent encore cette conception : la médullaire est tout entière une formation épithéliale, dont on voit de petits groupes isolés se séparer et s'agglomérer mécaniquement en amas globuleux dont le centre est marqué par une cellule épithéliale en dégénérescence. Bell (1905) se montre partisan de l'origine épithéliale, mais, pour lui, les corpuscules ne sont pas des vestiges : ce sont des organes actifs, pour lesquels la formation de substance colloïde représente une fonction essentielle ; de même, Ver Eecke en fait les éléments nobles du thymus, et leur assigne une véritable sécrétion holocrine. Enfin, Hammar (1905) décrit de la façon suivante la formation de ces corpuscules : on remarque, dans le réticulum, une grosse cellule isolée, qui s'hypertrophie et devient sphérique ; les cellules qui l'avoisinent viennent s'accoler à elle et s'aplatissent ; alors la cellule centrale dégénère, montrant un mélange de chromatine, de graisse, de substance hyaline. Dès lors, le corpuscule de Hassall est formé ; ultérieurement, les leucocytes migrants pénètrent le corpuscule et peuvent ensuite être retrouvés dans la masse centrale.

Nous n'en finirions plus si nous voulions reprendre une à une les conceptions des divers auteurs; souvent, ces théories ne diffèrent que par une nuance ou un détail secondaire, et les exposer une à une serait faire une nomenclature aussi inutile que fastidieuse. Les quelques exemples que nous venons de donner suffisent à donner une idée de ce que les principaux auteurs entendent par « origine épithéliale des corpuscules de Hassall ». Pour les uns, ce sont des résidus datant de la période embryonnaire et destinés à subsister d'une façon fixe; pour d'autres, ce sont des formations nées de l'épithélium, alors qu'il a déjà subi sa transformation réticulaire, et ils représentent, soit une forme dégénérative, soit, au contraire, une différenciation des cellules réticulaires dans un but sécrétoire. D'une façon comme de l'autre, ce sont des éléments fixes, existant dans le thymus d'une façon permanente, comme les glomérules de Malpighi dans le rein. Voyons maintenant ce que disent les partisans de la théorie vasculaire.

b) *Les corpuscules de Hassall dérivés vasculaires.* — C'est Afanassiew qui, le premier, en 1877, pensa que les corps concentriques étaient le résultat de l'involution des vaisseaux thymiques; son principal argument était que souvent on trouvait dans leur intérieur des débris de globules rouges. Ainsi, l'histoire histogénétique du corpuscule était la suivante : un vaisseau thymique s'oblitére; sa paroi endothéliale prolifère et devient stratifiée; son contenu dégénère plus ou moins, mais pas au point cependant qu'on ne puisse y retrouver des éléments du sang parfaitement reconnaissables; du reste, très souvent les

corpuscules apparaissent allongés et cylindriques, à la façon d'un vaisseau.

Nussbaum et Machowsky, Prymak, se rallient, après Afanassiew, à cette théorie vasogène.

Tout récemment, Dustin, dans son important travail sur le thymus des reptiles, reprend, avec des arguments sérieux, cette théorie vasculaire pour la faire sienne. Lui aussi a vu des débris hématiques au centre des corpuscules de Hassall; lui aussi a vu ces corpuscules affecter une forme cylindroïde allongée, et même se continuer avec un capillaire plus ou moins dégénéré, mais reconnaissable encore. Et surtout, l'argument auquel il attache le plus de prix, c'est la présence, dans le thymus des reptiles, de cellules myoïdes striées, qui concourent à la formation des groupements hassalliens et qui apparaissent comme résultant de l'évolution de cellules conjonctives; le thymus est envahi à une certaine période de son existence par des cellules conjonctives issues du tissu péri-thymique, lesquelles accompagnent les vaisseaux, peuvent même différencier autour d'elles des fibres collagènes, et, en tout cas, évoluent, à partir de la paroi des vaisseaux, en cellules myo-épithélioïdes qui constituent par leur groupement les corpuscules de Hassall.

Dustin a soin d'ajouter (et on doit lui être reconnaissant de cette réserve) que ces conclusions s'appliquent aux reptiles et qu'il ne prétend pas les généraliser. Il est bon de noter immédiatement, en effet, que les cellules myoïdes n'existent pas chez les mammifères, et que, d'autre part, les figures qui accompagnent le texte de Dustin ne rappellent que de fort loin les corpuscules de Hassall tels que nous sommes accoutumés à les rencontrer chez les vertébrés supérieurs.

c) *Autres théories.* — Il convient d'ajouter encore à cet exposé historique quelques conceptions qui n'entrent pas dans le cadre des deux précédentes. C'est ainsi que Schambacher (1903) voit, dans les corpuscules de Hassall, des vestiges de canaux excréteurs du thymus primaire.

Friedleben en fait des formes d'involution représentant les vestiges d'une vésicule glandulaire tout entière.

Beard (1902) les fait dériver de formations épithéliales intra-thymiques analogues aux glandules parathyroïdes.

Ghika (1901), prenant un moyen terme entre la théorie épithéliale et la théorie vasculaire, considère que la première ébauche du corpuscule est formée par des cellules épithéliales, mais que plus tard, autour de cette formation première, vient se disposer une gaine mésodermique en corrélation avec l'endothélium des capillaires.

Et maintenant voyons comment nous allons prendre parti au milieu de ces multiples opinions.

**3^e Éclaircissements apportés par l'étude de l'involution
röntgénienne à la solution des problèmes précédents.**

Si l'on a lu attentivement la description détaillée que nous avons donnée du thymus aux diverses phases d'involution et de régénération qui suivent le traitement röntgénien, on aura pu y constater que fréquemment nous avons été entraîné à sortir du cadre de la description pure et d'insister sur l'importance de telle ou telle constatation, au point de vue des conséquences que nous devrions en tirer ultérieurement. Que le lecteur nous pardonne ces promesses répétées; le moment est venu où nous allons synthétiser nos observations d'alors pour en tirer les conclusions qu'il convient.

Ces conclusions auront trait aux différents points suivants : Petites cellules thymiques. — Réticulum et corpuscules de Hassall. — Tissu conjonctif du lobule.

A. NATURE ET ÉVOLUTION DES PETITES CELLULES THYMIQUES. — Pouvons-nous étayer sur nos observations une conclusion certaine concernant l'origine des petites cellules? Sont-elles dérivées du réticulum comme le veulent Stöhr et les autres partisans de la théorie transformiste? Sont-elles de nature mésodermique comme le veulent les adeptes de la pseudomorphose et de la juxtaposition? Sont-elles d'origine autochtone ou extra-thymique? Malgré le désir que nous aurions de ne pas débiter dans l'exposé de nos conclusions par un aveu d'impuissance, nous sommes obligé de reconnaître qu'aucune certitude à cet égard ne découle de nos recherches. En effet, c'est à l'embryologie que l'on doit s'adresser si l'on veut trouver des arguments décisifs; c'est à elle qu'ont eu recours tous les auteurs qui se sont prononcés d'une façon ou de l'autre sur ces questions; or, aucune recherche de cet ordre n'est entrée dans le cadre de nos travaux.

Par contre, nous avons pu recueillir des données fort intéressantes concernant la façon dont se comporte la petite cellule thymique au sein du parenchyme complètement développé. C'est cette évolution de la cellule lymphoïde que nous allons maintenant exposer en nous basant sur les résultats de nos propres recherches, et nous verrons ensuite quelles conclusions nous serons en droit de tirer de cette évolution même.

Un premier fait apparaît de toute évidence : c'est qu'il se crée, et cela pendant toute la vie de l'organe, des petites

cellule dans le thymus. Que les premiers échantillons de l'espèce y aient été introduits du dehors au cours de la vie embryonnaire, c'est possible, c'est même probable; nous ne sommes pas, nous le répétons, en mesure de trancher la question. Mais, que dans le thymus complètement développé, la multiplication des petites cellules s'effectue au sein du parenchyme lui-même, cela est absolument hors de doute. Il y a, dans ce sens, plusieurs arguments : tout d'abord, dans le thymus normal, les figures de karyokinèse foisonnent, et ces figures ne peuvent certainement pas témoigner de la seule rénovation du réticulum, ce dernier étant beaucoup trop réduit à l'état normal pour nécessiter une telle abondance de mitoses. En second lieu, lorsque la majorité des petites cellules a disparu du parenchyme à la suite de la roëntgénisation, nous assistons à une formidable poussée mitotique dont la résultante est la création de myriades de petites cellules destinées à former une corticale nouvelle. Rudberg prétend qu'il est nécessaire pour cela, que quelques premiers éléments arrivent du dehors, et qu'alors seulement se produisent les mitoses dans le parenchyme. Nous avons montré : 1° que cette immigration de lymphocytes n'est prouvée par rien, puisque au cours de la régénération on ne trouve aucun de ceux-ci dans les vaisseaux artériels, et que d'autre part rien n'autorise à considérer ceux que l'on rencontre dans les lymphatiques comme amenés au thymus par un courant centripète; 2° que cette immigration n'est pas utile, puisqu'il reste toujours après une irradiation modérée, un nombre suffisant de petites cellules pour régénérer la corticale, ainsi que le montre l'activité proliférative qu'elles développent à partir d'un certain moment; 3° que dans les

cas d'irradiations intenses, on est en droit de penser que l'absence de toute régénération est précisément due à la destruction totale des petites cellules; car, si la régénération devait être fonction de l'apport d'éléments étrangers par la circulation, rien n'empêcherait qu'elle ne se fît en pareil cas comme après une irradiation moyenne.

Les petites cellules naissent donc dans le thymus; mais dans quelle région s'effectue leur production? Flemming avait remarqué très justement, que contrairement à ce qui se passe dans le ganglion, le plus grand nombre des figures de karyokinèse se trouvaient à la périphérie du lobule; nous irons même plus loin : la présence de mitoses dans la substance médullaire est tellement exceptionnelle qu'on peut considérer un tel fait comme une anomalie. La prolifération se fait exclusivement dans la corticale, et si dans le ganglion il existe des centres germinatifs, on peut dire que dans le thymus c'est à des *couronnes germinatives* que l'on a affaire. Si même nous considérons ce qui se passe dans le thymus irradié, au moment où, devenu presque purement épithélial, il recommence à donner naissance à des cellules lymphoïdes, nous constatons que la zone où se produisent les premières divisions est celle qui avoisine la frontière cortico-médullaire. Bientôt du reste (et c'est ce que l'on observe sur le thymus normal), cette prolifération s'étend à toute l'épaisseur de la corticale. Ainsi, retenons déjà ce premier point important : *les petites cellules se multiplient à la périphérie du lobule.*

Voici maintenant, un second fait qui ressort de nos expériences et dont il faut dès maintenant nous pénétrer : les petites cellules n'ont pas *toutes* la même fragilité vis-à-vis des rayons X. Cela, nous l'avons surabondamment

démontré dans les chapitres précédents. Nous avons vu comment l'irradiation détruisait la presque totalité des cellules de la corticale, tandis que celles de la médullaire se montraient beaucoup plus résistantes à leur endroit. Nous avons montré aussi que parmi les cellules corticales, il en existait également de réfractaires aux rayons et que le nombre de ces dernières était d'autant plus considérable qu'on se rapprochait davantage de la médullaire.

Il y a donc là une différence de résistance très évidente entre les diverses petites cellules du lobule, et cette différence se manifeste très méthodiquement en diminuant de la périphérie au centre. Ceci est une preuve certaine que les petites cellules centrales ne sont pas physiologiquement identiques à celles de la périphérie, qu'il existe entre elles une distinction à faire, dont on n'aperçoit pas *a priori* la nature, mais qui se révèle comme une transformation insensible et progressive des caractères biologiques des petites cellules depuis la périphérie du lobule (lieu de leur naissance) jusque dans les régions profondes. Or, ces cellules avec leur morphologie uniforme, sont certainement toutes de la même famille, ont toutes la même essence et la même nature; si bien que, à la réflexion, on est obligé de conclure que ces formes, ainsi dissemblables par certains caractères physiologiques, mais pourtant identiques de par leur nature anatomique, ne font que représenter les phases progressives de la transformation d'une même espèce cellulaire. Ainsi, si nous divisons idéalement le lobule en zones concentriques, il apparaît que toutes les cellules d'une même zone jouissent des mêmes propriétés, lesquelles ont appartenu antérieurement aux cellules de la zone suivante, et doivent appartenir plus

tard aux cellules de la zone précédente, sans qu'on puisse dire jusqu'ici, si ce mouvement de transformation s'effectue de la périphérie au centre ou du centre à la périphérie.

Enregistrons ce second point, et jetons maintenant les yeux sur un troisième fait, également riche en conséquences. On se rappelle que lors de la dégénérescence post-rœntgénienne des petites cellules, le processus de pycnose est achevé au bout du deuxième, ou au plus tard du troisième jour qui suit l'exposition; à cette date, tout vestige de débris pycnotiques a disparu du parenchyme, et dorénavant aucune figure de cet ordre ne doit reparaitre au cours de l'évolution ultérieure; or, à la suite de cette destruction pycnotique, on peut voir le nombre des petites cellules restées saines diminuer encore, et cela pendant plusieurs jours. Nous avons vu comment les karyokinèses, complètement absentes du thymus pendant quelque temps, ne commencent à réapparaître que vers le cinquième ou sixième jour : eh bien, depuis la liquidation des débris pycnotiques jusqu'à la réapparition des mitoses et même jusqu'à ce que ces dernières aient pris une importance notable, le nombre des petites cellules décroît progressivement sans l'intervention d'aucun nouveau processus de pycnose. Il n'y a pas deux explications possibles de ce fait. La solution qui s'impose, c'est que les cellules qui ont ainsi disparu sans dégénérescence préalable, ont quitté le parenchyme par leurs propres moyens, et à l'état d'intégrité. Voici donc un nouveau fait démontré : *les petites cellules thymiques, nées dans la corticale, émigrent du thymus à un moment donné de leur existence.*

Enfin, voici une dernière remarque, qui va nous permettre de relier ce faisceau de documents. Si nous exa-

minons attentivement sur un thymus normal, mais mieux encore sur un thymus irradié où l'espacement des cellules en rend l'analyse plus facile, les formes exactes des cellules lymphoïdes dans les différentes régions du lobule, nous pouvons remarquer que leurs noyaux, quoique présentant un type général unique, ne sont pourtant pas identiques partout : dans la corticale, ces noyaux sont tous régulièrement arrondis et de petite taille, absolument comme ceux des lymphocytes circulants ; dans la médullaire, au contraire, ils sont pour la grande majorité un peu moins réguliers, présentant un polymorphisme assez net, en même temps que des dimensions généralement plus considérables et aussi un réseau chromatique moins dense et un protoplasma plus abondant. Ce sont là sans doute des nuances qui ne sautent pas aux yeux ; mais il apparaît pourtant certain, lorsqu'on a examiné un grand nombre de pièces, que cette différence morphologique entre les noyaux périphériques et les noyaux centraux existe bien réellement.

Et maintenant, si nous cherchons à tirer de ces faits apparemment disparates, une idée synthétique de l'évolution de la petite cellule thymique, nous sommes amené à la conception suivante : la petite cellule de la corticale est une cellule *jeune* : l'existence des karyokinèses en ce point en fait foi. La petite cellule de la médullaire est au contraire un élément mûr. Et voici comment évoluent ces éléments au sein du lobule thymique : nées dans les zones périphériques de la corticale, les petites cellules thymiques sont repoussées au sein de cette substance, en un trajet centripète ; ainsi les éléments sont d'autant plus âgés qu'on se rapproche d'avantage de la médullaire

et c'est ce qui explique les différences biologiques (résistance de plus en plus grande aux rayons X) que l'on observe entre les cellules de ces diverses régions. Arrivées à la frontière médullo-corticale, les cellules rencontrent les vaisseaux qui se trouvent en cette région particulièrement nombreux et volumineux: les auteurs qui ont spécialement étudié la vascularisation thymique (Pigache et Worms) sont en effet très affirmatifs sur ce point et nous-même avons pu nous rendre compte, au cours de nos examens, de cette abondance particulière des vaisseaux de tous ordres, sous forme d'une couronne circonscrivant la médullaire. Au contact de ces vaisseaux, les petites cellules, maintenant arrivées à l'état adulte et jouissant de la plénitude de leurs attributs physiologiques, pénètrent dans les capillaires et *s'échappent du thymus par cette voie*.

Cette pénétration intra-vasculaire, nous ne l'avons pas observée: mais tout l'indique. Hammar (1907) a montré, par l'examen de frottis de thymus frais, que les petites cellules étaient douées de mouvements amiboïdes; c'est même un des arguments dont il se sert pour identifier les petites cellules avec les lymphocytes qui, contrairement à une opinion trop répandue et dont le professeur Renaut a bien montré l'inexactitude, participent tous de la propriété amiboïdienne que l'on reconnaît aux autres leucocytes: rien ne s'oppose par conséquent à la pénétration des petites cellules dans les vaisseaux. Et d'ailleurs, il est impossible d'admettre une autre solution pour expliquer d'une part l'émigration certaine des petites cellules hors du thymus (constatée par nous sur le thymus irradié ainsi que nous l'avons rappelé plus haut)

et d'autre part la différenciation entre la corticale et la médullaire. En effet, si dans cette dernière région les petites cellules sont en nombre beaucoup plus restreint que dans la corticale c'est précisément parce que, dans leur mouvement centripète perpétuel, les petites cellules de la corticale ont été arrêtées et emportées par la couronne vasculaire, et que la majeure partie d'entre-elles ont quitté le thymus en ce point, par la voie circulatoire.

Mais toutes les petites cellules ne s'en vont pas de la sorte : un certain nombre d'entre-elles échappent à cette loi et peuvent continuer leur marche progressive vers le centre du lobule: ce sont celles que nous apercevons clairsemées dans la médullaire et l'on conçoit que celles qui se trouvent là, arrivées au terme de leur course, puissent être regardées comme des éléments mûrs et même vieilliss : l'aspect irrégulier que nous avons signalé dans les noyaux lymphoïdes de la médullaire représente simplement un signe de maturité, peut-être même de sénilité pour les cellules auxquelles ils appartiennent. Ayant atteint ce terme ultime de leur involution intra-thymique, ces cellules disparaissent soit dans les vaisseaux, soit dans les corpuscules de Hassall où on retrouve parfois leurs débris.

Cette manière de comprendre l'évolution centripète de la petite cellule thymique est non seulement imposée par les constatations faites sur le thymus röntgénisé, mais encore tout à fait satisfaisante pour l'esprit; elle rend compte, nous semble-t-il, de tous les faits constatés sur le thymus normal ou anormal, et d'autre part elle ne se trouve contrecarrée par aucune donnée histologique ou histophysiologique.

Voilà donc établi un point important de l'histoire du thymus. Et pourtant, une question primordiale reste encore dans l'ombre : c'est celle de l'origine première de la petite cellule au point de vue ontogénique. Cette question serait déjà éclairée d'un jour singulier si l'on parvenait à discerner dans le thymus définitif l'origine de toutes les karyokinèses qui donnent naissance à ces éléments. Malheureusement, c'est là une observation des plus difficiles. Prenant distingue dans le thymus deux espèces de figures de mitoses : de grandes mitoses, qui se produiraient au niveau des cellules du réticulum, et de petites mitoses, dont l'origine serait dans les petites cellules thymiques. Nous avons nous-même constaté de la façon la plus nette l'existence de ces deux ordres de figures, et nous considérons cette distinction comme parfaitement légitime. Les petites karyokinèses donnent évidemment naissance à des cellules lymphoïdes ; mais les grandes, provenant du réticulum, sont-elles forcément toujours l'origine de cellules réticulaires ? Voilà ce qu'il nous est impossible d'affirmer. Rien ne s'oppose en effet à ce qu'on admette que les cellules du réticulum en se divisant donnent naissance tantôt à des éléments semblables à elles-mêmes, tantôt à des petites cellules thymiques ; ou plutôt, ce qui serait plus conforme aux lois de l'histogénèse générale, on pourrait concevoir une catégorie de cellules indifférenciées qui serviraient d'ancêtres communs aux deux ordres de cellules du thymus, en donnant par karyokinèse d'une part une cellule réticulaire, d'autre part une cellule lymphocytaire. Les deux éléments ne naîtraient pas l'un de l'autre, mais auraient une origine commune. Ceci est une pure hypo-

thèse, mais elle n'a rien d'in vraisemblable, et nous pouvons même ajouter qu'assez souvent on se trouve en présence de formes cellulaires et surtout nucléaires qui par leurs caractères se rapprochent à la fois de l'un et de l'autre type, et qu'on ne sait comment classer; ce seul fait donnerait à penser que les formes indifférenciées dont nous admettons l'éventualité ne sont peut-être pas de pures vues de l'esprit.

Quoi qu'il en soit, nous sommes obligé d'avouer notre impuissance à émettre une opinion de certitude sur ce point, et nous laisserons pour le moment la question en suspens. Dans ces conditions, la petite cellule doit-elle être, oui ou non, identifiée avec un lymphocyte?

D'une part, il n'est pas douteux que morphologiquement, aucune différence n'est décelable, ni au point de vue de la forme, ni au point de vue de la chromaticité, entre les petites cellules de la corticale thymique et les lymphocytes des follicules ganglionnaires. Nous venons de voir aussi que ces éléments, selon toute vraisemblance, quittent le thymus pour se répandre dans le torrent circulatoire, comme cela se passe dans les ganglions. Mais d'autre part, quelques points restent troublants. Celui qui se rattache le plus intimement à nos recherches est d'ordre radiologique; Rudberg insiste, pour assimiler les deux ordres de cellules, sur l'identité de leurs réactions vis-à-vis des rayons X. Et cependant il avoue lui-même que dans tous les cas où l'irradiation a porté à la fois sur le thymus et sur un ganglion, les cellules ganglionnaires ont été liquidées plus vite et régénérées plus tôt que les cellules thymiques; Heineke avait déjà remarqué cette différence, et nous-même avons noté l'extrême précocité

de la régénération ganglionnaire par rapport au phénomène homologue dans la corticale thymique. C'est là un des arguments dont se sert Stöhr pour combattre les conclusions de Rudberg, et il faut bien avouer que cette objection n'est pas sans puissance: elle suffit en effet à indiquer que la petite cellule thymique n'est pas *identique* au lymphocyte ganglionnaire.

La conclusion qui nous paraît la plus vraisemblable est la suivante : *la petite cellule est un lymphocyte, mais un lymphocyte d'une espèce particulière*. C'est un lymphocyte, si l'on veut désigner sous ce nom tout élément circulant dans le sang ou la lymphe avec les caractères que l'on reconnaît au petit leucocyte mononucléaire; il est manifeste, en effet, que rien ne permet de distinguer dans la circulation les lymphocytes d'origine thymique de ceux qui ont pris naissance au niveau des autres centres lymphopoïétiques. Mais d'autre part c'est un lymphocyte d'espèce particulière, parce que ses réactions biologiques sont, sur un point spécial tout au moins, différentes de celles des éléments du ganglion (1); et ce qui ajouterait encore à sa singularité, ce serait la démonstration (que certains, Stöhr par exemple, ont cru faire) de son origine épithéliale, fait sur lequel nous ne pouvons rien affirmer, mais que nous ne nous croyons pas autorisé non plus à rejeter de façon absolue.

Ce sont là les conclusions auxquelles nous conduisent

(1) Il est fort possible que les lymphocytes thymiques aient dans le sang des destinées et des fonctions qui les distinguent des autres ; on peut même supposer que leur suppression soit un des facteurs des phénomènes constatés par les physiologistes à la suite de la thymectomie.

nos recherches en ce qui concerne la petite cellule thymique. Voyons maintenant ce qui a trait aux autres éléments du parenchyme.

B. NATURE ET ÉVOLUTION DU RÉTICULUM ET DES CORPUSCULES DE HASSALL. — Notre étude de l'involution röntgénienne nous a déjà fourni d'importants renseignements concernant le réticulum et les corpuscules de Hassall; nous y avons appris l'intime parenté qui existait entre ces deux formations, parenté qui les rend indissolubles et nous oblige à les étudier ensemble. Mais en outre, en ce qui concerne la nature intime du réticulum thymique, l'étude röntgénienne nous apparaît plus fertile en conclusions que sur le chapitre des petites cellules; nous pouvons, en effet, en nous basant sur nos constatations mêmes apporter quelques arguments nouveaux à la théorie qui fait du réticulum une formation épithéliale, reliquat de l'ébauche glandulaire primitive du thymus.

a) *Nature du réticulum.* — Reportons-nous pour commencer, à la période où le thymus, du fait de l'action cyto-caustique des rayons X, a vu ses petites cellules se nécroser puis disparaître. A cette période, un phénomène important se produit au niveau du réticulum : les cellules réticulaires prennent un pouvoir phagocytaire vis-à-vis des débris nucléaires, les englobent et les digèrent.

Que sommes-nous en droit de conclure de ce fait? Sans doute, le pouvoir phagocytaire semble plutôt, d'une façon générale, le privilège des cellules d'origine mésodermique ; cette propriété, qui acquiert son développement maximum chez le globule blanc, est aussi une des carac-

téristiques des cellules conjonctives, et en particulier de ces grandes cellules migratrices d'origine connective qui phagocytent des leucocytes entiers, et que l'on appelle des macrophages. C'est sans doute pour se conformer à cette donnée banale, qu'Aubertin et Bordet, se refusant à prêter à des cellules épithéliales une fonction phagocytaire, admettent que les grains provenant de la pycnose des petites cellules sont phagocytés par des *globules blancs* (qu'ils décrivent d'ailleurs avec un noyau clair et un protoplasma abondant), lesquels pénétreraient dans le thymus par immigration et se trouveraient inclus dans les mailles du réticulum; nous avons vu ce qu'il fallait penser de cette interprétation; on n'assiste nullement à la pénétration, ni à la sortie utérieure de semblables globules blancs, et du reste l'examen consciencieux des stades successifs de cette phagocytose permet de se rendre compte sans que le moindre doute soit possible, que ce qu'Aubertin et Bordet ont décrit comme des leucocytes, ce sont les cellules du stroma, seuls agents de cette liquidation des petites cellules. Devons-nous donc refuser de ce fait, à ces cellules, une nature épithéliale qui d'après les données classiques semble incompatible avec la fonction phagocytaire? Certainement non. D'autres cellules épithéliales sont en effet susceptibles de réaliser cette fonction; nous n'en voulons pour preuve que les phénomènes étudiés par Regaud et Tournade dans les voies spermatiques. Dans l'épithélium séminal, soit normal, soit pathologique, soit modifié par une lésion expérimentale, chaque fois que pour une raison quelconque les cellules séminales sont nécrobiosées, elles disparaissent sur place, *résorbées par les cellules*

nourricières (cellules de Sertoli) sans intervention aucune de leucocytes ou de tissu conjonctif (1). De même lorsqu'on ligature l'épididyme, les spermatozoïdes ainsi emprisonnés dans ce canal sont rapidement résorbés, et cela par les cellules de l'épithélium épididymaire, qui pour la circonstance se transforment en véritables phagocytes, sans que jamais aucun élément conjonctif ou leucocytaire n'intervienne dans cette opération (2).

Ainsi le pouvoir phagocytaire du stroma ne nous paraît pas devoir impliquer forcément sa nature conjonctive. Dans ces conditions nous pouvons hardiment invoquer les arguments qui plaident en faveur de sa nature épithéliale. Le premier, c'est l'aspect même que prend le réticulum lorsqu'il est débarrassé de la compression gênante qu'exerçaient sur lui les petites cellules thymiques.

A ce moment, avons-nous dit, les cellules réticulaires s'épanouissent, deviennent polyédriques, riches en protoplasma; par le fait d'un tassement rapide, elles se soudent les unes aux autres par leurs plans-côtés, et l'on obtient en quelques heures à la place du thymus lymphoïde, un tissu compact présentant tous les caractères d'un organe épithélial, ressemblant au foie ou à la surrénale beaucoup plus qu'au thymus normal. Ceci est un argument de poids : jamais les cellules conjonctives ne se sont groupées de la sorte pour former un tissu dense; ici, cette évolution du stroma vers une structure épithéliale n'est qu'un retour à la forme primitive; on a l'impression que ce tissu n'a perdu son aspect dense que parce qu'il y a été

(1) REGAUD et TOURNADE. — *Soc. de biol.*, 19 décembre 1903.

(2) REGAUD et TOURNADE. — *Comptes rendus de l'Association des anatomistes*. Paris, 1911, p. 244.

contraint par l'interposition des cellules lymphoïdes : aussitôt libéré de cette contrainte, il redevient lui-même, c'est-à-dire une formation épithéliale.

Un autre fait vient nous fournir un argument sérieux en faveur de cette théorie : c'est l'incapacité dans laquelle se trouve le réticulum thymique de donner naissance à des fibres collagènes. Rappelons-nous en effet ce qui se passe au moment où l'involution röntgénienne atteint son maximum. On voit des tractus conjonctifs pénétrer le parenchyme de la périphérie au centre et transformer peu à peu la zone corticale en un tissu de sclérose. Or, d'où proviennent ces fibres? *De la basale.* A aucun moment on ne peut voir les cellules du réticulum différencier des fibrilles, ni affecter avec les tractus conjonctifs aucun rapport de continuité. Si l'on suit très attentivement à un fort grossissement le trajet d'une de ces fibres, on la voit prendre naissance au niveau de la vitrée périlobulaire, et traverser le parenchyme en s'insinuant entre les cellules du stroma, sans jamais les pénétrer; il n'existe jamais que des rapports de contiguité entre ces deux ordres d'éléments, et si, comme cela arrive quand la sclérose a atteint un degré important, le tissu noble du lobule fait place au tissu scléreux, c'est que ce dernier a étouffé le réticulum, l'a réduit, s'est substitué à lui, et non pas qu'il se soit produit une véritable transformation de l'un de ces derniers tissus dans l'autre comme le prétendent Aubertin et Bordet. Du reste, on distingue fort bien sur le trajet des tractus collagènes pénétrants des cellules allongées du type conjonctif, qui ont pénétré dans le lobule par immigration et sont les véritables agents de l'édification de ces fibres ; ces cellules n'ont rien à voir avec celles du réticulum.

Ainsi, au cours de cette transformation fibreuse, qui dans certains cas peut être permanente et définitive (irradiations intenses ou multiples), la sclérose est venue du dehors : le réticulum y est resté complètement étranger (1). Comment concevoir un tissu de nature conjonctive qui assisterait, autour de lui et dans son sein même, à une édification de sclérose, sans y prendre part lui-même ?

La conclusion est donc la suivante en ce qui concerne la nature du réticulum : rien ne s'oppose, contrairement aux croyances de certains, à ce que ce réticulum doué un moment du pouvoir phagocytaire, soit de nature épithéliale ; au contraire, deux arguments nous sont fournis en faveur de cette manière de voir par l'aspect épithélial que prend ce tissu dès qu'il en a la possibilité matérielle, et par l'incapacité qu'il montre à produire en temps voulu de la substance collagène. Nous nous rallierons donc pleinement aux auteurs qui font du réticulum thymique une formation épithéliale.

b) *Nature des corpuscules de Hassall. — Evolution des éléments épithéliaux.* — Voyons maintenant quelles sont les données que nos expériences nous fournissent concernant la nature des corpuscules de Hassall. Si l'on examine un thymus normal de chat, on peut apercevoir assez faci-

(1) Ce qui se produit là est absolument analogue à ce qui se passe dans le corps jaune. On sait que les cellules épithéliales du corps jaune dérivent, par transformation, de l'épithélium folliculaire (Sobotta). Mais en même temps que se fait cette transformation cellulaire, l'épithélium est pénétré par de petites fusées vasculo-conjonctives, qui lui apportent tous les éléments de ses vaisseaux et de son futur tissu conjonctif. C'est un exemple parfaitement net, dans un tissu adulte, de la pénétration secondaire d'un épithélium par du tissu conjonctif extrinsèque.

lement que des relations souvent très apparentes existent entre les corpuscules de Hassall et les cellules du réticulum : au voisinage immédiat des corpuscules, les petites cellules sont à peu près absentes; les cellules réticulaires existent là à l'état pur. Or, si l'on envisage celles qui se trouvent au contact de la périphérie du corpuscule, on peut constater la présence d'anastomoses très nettes existant entre elles et les cellules les plus externes du corpuscule et réalisant une véritable continuité matérielle entre ces deux ordres de cellules. Ce fait avait déjà été observé par Watney, Amman, Prenant, Hammar, Stöhr, et ces auteurs en avaient tiré argument pour faire des corpuscules de Hassall un dérivé du réticulum. Nous ne prétendons donc pas avoir trouvé là quelque chose de nouveau.

Mais, ce qui nous est plus personnel, c'est la constatation de ces rapports au moment de l'hypertrophie formidable que subissent les corps concentriques après la roëntgénisation; à cette période, ces relations prennent un tel caractère d'évidence, qu'aucun doute n'est plus permis sur leur signification. Autour de ces corpuscules en voie d'accroissement rapide, on voit les cellules réticulaires groupées en rangs serrés; les plus proches sont en connexions intimes avec les cellules les plus externes de la couronne hassallienne; c'est à peine s'il est possible de distinguer, parmi ces cellules, celles qui font partie du corpuscule et celles qui lui sont étrangères; en effet, dans ces zones limites, les cellules réticulaires se présentent avec des caractères modifiés qui les rapprochent d'une façon insensible des cellules hassalliennes typiques: ces caractères, consistant en une raréfaction de la chromatine, en un amincissement de la membrane nucléaire,

en un déplacement excentrique ou même une disparition complète du gros nucléole caractéristique de ces noyaux, enfin en un aplatissement progressif du corps cellulaire qui tend à prendre l'aspect fusiforme et ceinturé des cellules hassalliennes, ces caractères, disons-nous, sont d'autant plus accusés que l'on a affaire à des cellules plus proches du corpuscule; et ainsi, si l'on considère successivement les diverses zones concentriques qui, de la périphérie du lobule, vont à son centre, siège des corpuscules de Hassall, on peut constater que, après une couche épaisse de cellules non modifiées, des modifications insensibles apparaissent dans les éléments de la médullaïre, qui montrent petit à petit, à mesure qu'on s'enfonce plus profondément, tous les intermédiaires entre les cellules réticulaires intactes et les cellules hassalliennes; il apparaît donc manifeste que ce sont là les stades successifs de la transformation d'une même espèce cellulaire, et que les cellules qui composent les corpuscules ne sont autres que d'anciennes cellules réticulaires ayant subi progressivement les modifications que nous venons de décrire.

Voici un premier fait. Mais si, au lieu de considérer un de ces corpuscules déjà très agrandis, très riches en substances hyaline centrale, nous jetons les yeux, à ce même stade, sur d'autres points de la même pièce, nous apercevons des faits plus instructifs encore. Il se passe à cette période, dans la médullaïre, un travail extraordinairement actif d'édification des corpuscules. Ici, ce sont des corps concentriques déjà complets, avec leur masse centrale bien différenciée, et autour desquels de longues traînées de cellules réticulaires vont se perdant jusque vers

la corticale; là, ce sont des agglomérations de ces mêmes cellules épithéliales, dont les plus centrales commencent à présenter des signes de fonte cellulaire prochaine : contours flous, noyaux hydropiques ou éclatés, pendant que celles qui les entourent se rangent en lignes concentriques tout autour de ce centre dégénéré; ailleurs, ce sont des groupes de cellules réticulaires gonflées, d'allure nettement épithéliale, présentant des signes de dégénérescence, mais sans aucune ordonnance concentrique; ailleurs enfin, ce sont de ces mêmes cellules existant à l'état isolé, et présentant les caractères de bouffissure et de dégénérescence nucléaire propres à ce que l'on est convenu d'appeler, avec beaucoup de raison, les corpuscules de Hassall unicellulaires. Bref, l'examen attentif d'une série de ces thymus roëntgénisés, à l'époque où cette activité hassallienne se manifeste le plus intensément, c'est-à-dire du sixième au dixième jour, nous permet de reconnaître tous les intermédiaires désirables entre le corpuscule unicellulaire et l'énorme corpuscule kystique hypertrophié : *toutes ces formes ne sont que les stades successifs d'un processus constant, toujours le même.*

Ainsi le corpuscule de Hassall nous apparaît comme résultant de l'assemblage de cellules réticulaires modifiées, lesquelles, en augmentant progressivement leur nombre, augmentent par le fait même le volume du corpuscule. C'est la première notion, encore très imparfaite, qui découle de nos constatations précédentes.

Mais nous pouvons aller plus loin. Quelle est la signification du magma central, hyalin ou granuleux, amorphe ou vaguement cellulaire que l'on trouve au sein des corpuscules arrivés à leur période d'état ? La réponse

nous en est fournie par l'évolution progressive des corpuscules géants de la période involutive. Si nous suivons l'accroissement de ces formations, comme nous l'avons déjà fait au chapitre IV, nous voyons que ce qui augmente en eux, et cela d'une façon extraordinairement intense et rapide, c'est la masse centrale; en quelques jours, les corpuscules ont centuplé de volume, mais leurs limites externes sont toujours formées par le même nombre restreint de cellules aplaties, rangées sur deux ou trois couches concentriques, pas davantage. Or, pendant ce temps, nous assistons à l'arrivée incessante de cellules nouvelles venant de la périphérie se joindre aux cellules hassalliennes. Comment donc interpréter ce phénomène, étrange à première vue, par lequel nous voyons le corpuscule s'accroître sans cesse par la périphérie et présenter une augmentation de volume non pas périphérique, mais au contraire centrale, l'épaisseur des couches cellulaires externes restant à peu près constante? La solution de cette énigme s'impose : pendant qu'une nouvelle couche cellulaire vient se surajouter extérieurement au corpuscule une couche cellulaire intérieure disparaît, tombe en déliquescence et se fond dans la masse centrale. Tout le secret de l'évolution des corpuscules est là-dedans : le magma central n'est autre chose que la substance qui résulte de la fonte cellulaire des éléments les plus internes; et comme chaque couche cellulaire devient à son tour la couche la plus interne, on voit que toutes les cellules qui participent à la constitution des corpuscules sont destinées à subir le sort commun : se liquéfier et venir grossir la masse centrale, après avoir occupé des situations de plus en plus internes dans la couche de cel-

lules concentriques qui limitent le corpuscule. D'ailleurs, si c'est là la conclusion qui ressort logiquement de l'enchaînement des phénomènes, c'est aussi celle qui ressort de l'examen des pièces; en effet, l'aggravation progressive des signes de dégénérescence que nous avons notée extérieurement au corpuscule, au niveau des cellules qui s'apprêtent à y entrer, se poursuit encore dans l'intérieur même du corps concentrique : et si l'on considère la couche cellulaire la plus interne, on peut voir qu'elle est constituée par des éléments presque méconnaissables, dépourvus de noyaux, à contours effacés, dont quelques-uns plongent déjà dans la cavité centrale et sont en relations plus ou moins étroites avec la substance hyaline dont ils semblent déjà faire partie plus qu'à moitié.

Aucun doute n'est donc possible : toute cellule réticulaire qui concourt à la formation d'un corpuscule de Hassall est une cellule condamnée à mort; une fois engagée dans le corps concentrique, elle n'en sortira plus, du moins sous forme de cellule. Le corpuscule est la *fosse commune* dans laquelle viennent se jeter les cellules réticulaires arrivées au terme de leur carrière.

Nous en savons assez désormais pour concevoir la formation d'un corpuscule de Hassall; aussi bien les multiples formes de transition que nous avons pu observer au cours de nos recherches, soit sur des thymus normaux, soit sur des thymus involués en voie de régénération, nous permettent-elles d'être très affirmatif sur la description de ce processus, dont nous avons pu surprendre toutes les phases. Au point où un corpuscule de Hassall va se former, on peut voir un certain nombre de cellules réticulaires commencer à se grouper, comme

attirées en ce lieu par une sorte de chimiotaxie particulière (fig. XII); bientôt tout élément lymphoïde est écarté de ce point, et un groupe plus ou moins important de

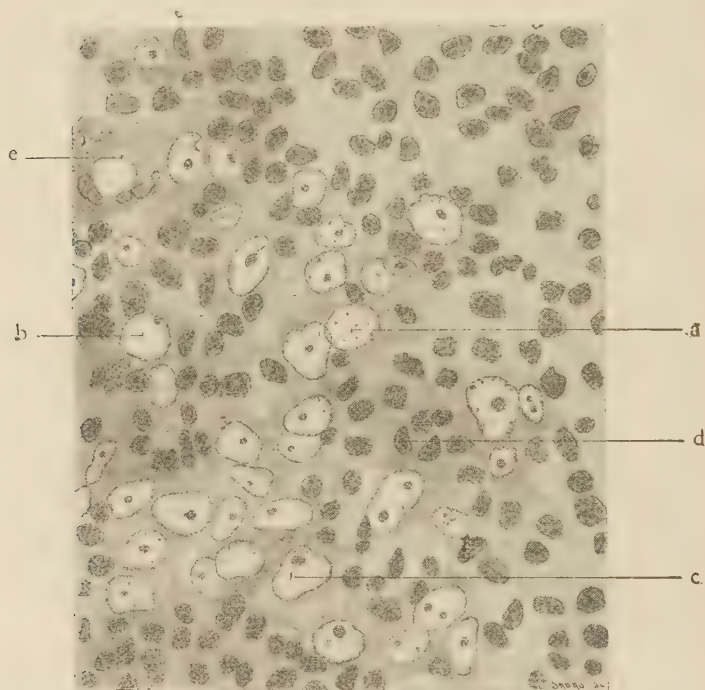


FIG. XII

Thymus de chat (n° 31), trente jours après une roëntgénisation modérée. Zenker. Hémalum-éosine. $G = 800$ diamètres. Substance médullaire; phase préliminaire de la formation d'un corpuscule de Hassall.

On voit les noyaux des cellules du réticulum amassées en ce point, dont plusieurs (a, b, c) présentent des signes de dégénérescence (gonflement, raréfaction de la chromatine, disparition ou position périphérique du nucléole); d, petites cellules thymiques; e, vaisseau.

cellules du stroma existent à l'état pur, prolongé extérieurement par une ou plusieurs traînées de ces mêmes cellules dirigées en sens radiaire. Peu à peu les cellules

du groupe principal se modifient; quelques-unes d'entre elles, souvent même une seule, commence à prendre des caractères de dégénérescence; son noyau se gonfle et s'élargit, son nucléole devient périphérique ou disparaît, son protoplasma devient abondant et pâle. Si ces caractères surviennent chez une cellule isolée, on a affaire à un corpuscule de Hassall unicellulaire. Que la cellule ainsi dégénérée soit seule ou qu'il s'agisse d'un groupe, le processus ultérieur est d'ailleurs le même. Les cellules voisines viennent s'accoler à sa périphérie; peu à peu elles s'aplatissent autour de ce centre commun, s'incurvent et se disposent en rangées concentriques. Dès lors, le corpuscule est constitué.

Par la suite, de nouvelles cellules viendront à la périphérie se joindre aux premières; et chacune de ces cellules qui, en longues théories, semblent *faire queue* depuis la corticale, pour entrer chacune à leur tour dans le corpuscule ainsi formé, va prendre progressivement, à mesure qu'elle se rapproche du but, les caractères de dégénérescence qui l'assimileront de plus en plus aux cellules hassalliennes. Mais à mesure que, par la périphérie, arriveront des éléments nouveaux, les cellules les plus centrales, ayant subi le processus dégénératif jusqu'à ses extrêmes limites, vont se liquéfier; ainsi se formera la première ébauche du magma central, dans lequel on reconnaîtra parfois des débris cellulaires, et que viendront progressivement grossir les cellules des couches internes, tombant tour à tour en déliquescence.

Parfois, plusieurs centres hassalliens de cet ordre se trouvent réunis à une faible distance les uns des autres; des traînées cellulaires les réunissent alors, et le centre

du lobule se trouve ainsi occupé par une masse volumineuse composée de plusieurs corpuscules de Hassall réunis entre eux, et parmi lesquels des groupes plus ou

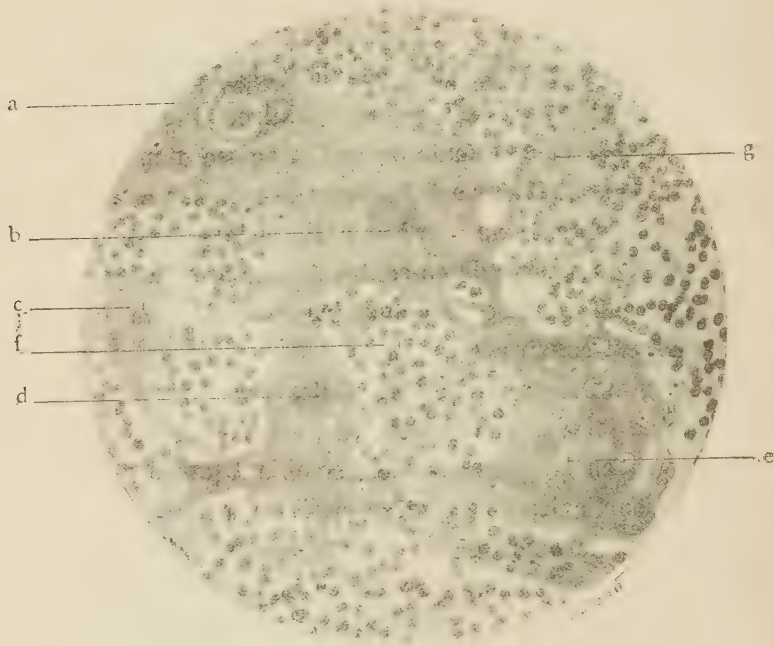


FIG. XIII

Thymus de chat (n° 26), trois jours après la roentgénisation. *Lenhossèk*.
Hémalum-éosine. $G = 320$ diamètres. Substance médullaire. Évolution des cellules réticulaires en corpuscules de Hassall.

On voit les cellules du réticulum, groupées en plusieurs amas (*a, b, c, d, e*), réunis entre eux par des trainées cellulaires; chaque amas formera un corpuscule de Hassall. Trois d'entre eux présentent déjà la disposition concentrique et une liquéfaction plus ou moins marquée des cellules centrales. La figure formée sera un corpuscule de Hassall composé ou pluricentrique, dans lequel seront probablement englobées les cellules du groupe *f*; *g*, trainée de cellules réticulaires faisant queue pour se joindre aux groupes hassalliens.

moins importants de petites cellules thymiques se trouvent inclus (fig. XIII). Par la suite, ces corpuscules, en s'accroissant, pourront se fusionner, réalisant ainsi un

corpuscule composé ou pluricentrique. Dans le travail d'édification, les éléments lymphoïdes qui se trouvent là peuvent être englobés, entraînés par les cellules hassalliennes qui les poussent devant elles et les font pénétrer ainsi dans les corpuscules en formation. Et c'est ainsi que fréquemment on peut voir au sein des corpuscules de Hassall des petites cellules thymiques, ou encore des polynucléaires ou des globules rouges, plus ou moins altérés, mais souvent reconnaissables encore au sein du magma central. Nous avons vu qu'au cours de la poussée de polynucléose de l'involution röntgénienne on trouve des corpuscules bourrés de leucocytes ; rien d'étonnant à ce que dans la formation particulièrement intense et hâtive des corpuscules pendant cette période, une quantité considérable de ces éléments aient pu être englobés ; mais les éléments étrangers ainsi inclus ne sont pas forcément arrivés encore au terme de leur existence comme les cellules hassalliennes qui les entourent : c'est pourquoi, au sein de cette masse plus ou moins amorphe, on peut reconnaître pendant longtemps encore ces cellules étrangères restées intactes.

Ainsi édifié, le corpuscule de Hassall vivra, toujours constitué par des éléments nouveaux, pendant un temps variable. Il est probable d'ailleurs que ce temps ne doit pas être très long ; nous verrons, en effet, tout à l'heure que ces formations sont éphémères, ainsi que l'ont montré nos expériences. Ce qui est bien acquis pour nous à l'heure actuelle, c'est que le corpuscule résulte de l'agglomération de cellules réticulaires vieilles, qui s'unissent pour mourir, constituant une sorte de caveau familial où plusieurs générations de leurs semblables viendront à leur tour se faire ensevelir.

Mais nous pouvons aller plus loin encore. Considérons conjointement ces deux faits : le premier, que les corpuscules de Hassall se trouvent groupés (sauf dans de très rares exceptions pathologiques que l'on peut expliquer) (1) exclusivement dans la médullaire et de préférence dans la partie la plus centrale de cette zone; le second, que les karyokinèses, quelles qu'elles soient (aussi bien les grandes que les petites), se trouvent, au contraire, localisées dans les parties externes de la corticale. Joignons à ces deux propositions ce fait que nous rapportons tout à l'heure, à savoir que les cellules réticulaires qui avoisinent les corpuscules se rapprochent d'autant plus du type hassallien qu'elles sont elles-même situées plus près du corpuscule, ce qui indique une marche progressivement centripète de ces cellules, de la périphérie vers les corpuscules centraux. Et voilà établie sur des bases irréfutables une conception générale de l'évolution du réticulum. La corticale, avec ses karyokinèses, est le berceau des cellules du stroma comme il est celui des petites cellules; les corpuscules de Hassall sont leur tombeau. Entre ces deux termes ultimes de leur existence, les cellules s'acheminent lentement dans une marche centripète, traversant successivement toute l'épaisseur de la corticale, puis de la médullaire, se modifiant là petit à petit, pour prendre les caractères hassalliens, pénétrant ensuite dans un corpuscule où elles occuperont des situations de plus en plus internes, et finissant par se liquéfier enfin dans le magma central, aboutissant ultime de leur marche vers la mort. Toutes les cellules réticulaires sont

(1) Voir pages 205 et 206.

vouées au même sort : chacune doit terminer son existence au sein d'un corpuscule de Hassall ; et ainsi, ces formations qui, par des déductions successives, nous sont apparues d'abord comme dérivant des cellules réticulaires, puis, avec plus de précision, comme représentant pour ces cellules une forme de dégénérescence et de mort, nous apparaissent maintenant comme le stade obligatoire et inéluctable par lequel doivent passer *toutes* les cellules du réticulum pour terminer leur existence.

Une question se pose encore. Nous avons vu se former le corpuscule de Hassall, nous l'avons vu s'accroître; quelle va être sa destinée ultérieure ? Ici, nous devons faire intervenir les données puisées dans la phase de régénération qui suit l'involution rœntgénienne. Vers le quinzième jour qui suit l'irradiation, nous sommes en présence de formations hassalliennes gigantesques (nous nous réservons d'interpréter un peu plus loin le mécanisme de cette hypertrophie); or, quelque temps après, vers le vingtième jour, ces formations, après avoir rapidement diminué de taille, disparaissent totalement et on ne distingue plus au centre de la médullaire nouvelle que des ébauches de corpuscules en voie de formation, comme par exemple dans la figure XII, empruntée à une pièce prélevée trente jours après l'irradiation. Que sont donc devenus les corpuscules géants ? Evidemment, ils ne se sont pas simplement réduits de volume, puisqu'on ne retrouve plus trace à cette date de corpuscules à la période d'état; il faut bien admettre qu'ils se sont entièrement résorbés; ainsi, quatre ou cinq jours ont suffi pour que ces formations géantes aient disparu en totalité. Ceci est un fait nouveau. Jusqu'ici, les histologistes

avaient coutume de considérer les corpuscules de Hassall (d'une façon plus ou moins tacite, du reste) comme des formations fixes; c'étaient, pour la plupart, des *vestiges du thymus épithélial*, existant de tout temps et de façon permanente dans le thymus comme des restes invariables de l'épithélium thymique embryonnaire, à la façon de ces ruines antiques qui, ayant résisté à l'action destructrice des siècles, se retrouvent, aujourd'hui au milieu des édifices neufs d'une ville moderne. Nos recherches permettent de nous inscrire en faux contre cette conception : nous avons vu naître des corpuscules de Hassall; nous en avons vu vivre et s'accroître; nous en avons vu se fondre et disparaître. Ce sont des formations essentiellement changeantes et éphémères : « Quelques jours suffisent pour décupler leurs dimensions; quelques autres jours pour les réduire à presque rien ou pour les faire disparaître. » (Regaud et Crémieu). Dans le thymus en état de complet développement, les corpuscules de Hassall sont le siège d'une évolution continuelle ; chaque jour il en naît, chaque jour il en disparaît.

Ce fait, que nos expériences nous ont permis de mettre si nettement en évidence, ne doit pas être regardé comme propre aux conditions anormales dans lesquelles nous l'avons observé; il n'y a aucune raison pour que les choses se passent autrement dans les conditions physiologiques, et, d'ailleurs, des constatations bien simples permettent d'identifier le processus normal au processus roentgénien, lequel ne représente qu'une exagération, une réalisation particulièrement hâtive de ce processus. En effet, nous avons vu comment, en dehors de toute lésion expérimentale, on peut assister sur le thymus nor-

mal à la formation de corpuscules nouveaux; l'existence de « corpuscules unicellulaires » dans le thymus normal (ou dans le thymus en voie de régénération, ce qui revient au même), est une preuve certaine de cette formation perpétuelle de figures hassalliennes nouvelles. Et nous pouvons en dire autant de la disparition également constante des corpuscules. Comment, en effet, pouvons-nous concevoir cette disparition ? De la façon la plus simple : il suffit que se tarisse l'arrivée de nouvelles cellules hassalliennes par la périphérie, pour que les cellules du corpuscule, après avoir passé successivement par des stades de plus en plus internes, finissent par se fondre toutes dans la masse centrale; de la sorte, le corpuscule ne contiendra plus aucun élément figuré et se trouvera réduit à son magma intérieur qui ne tardera pas à disparaître par résorption. Or, il arrive assez souvent que l'on trouve en certains points de la médullaire de petits amas mal définis de substance hyaline ou granuleuse; ces figures vagues doivent, à notre sens, être interprétées comme les derniers vestiges de corpuscules de Hassall en voie de résorption. Corpuscules naissants, corpuscules morts se retrouvent dans le thymus normal; cela suffit pour nous montrer que le processus évolutif que nous avons pu mettre en évidence dans le thymus roentgénisé n'est pas différent dans le thymus physiologique.

Un dernier point reste à éclaircir : c'est la destinée de la substance centrale dans les corpuscules adultes; cette substance se forme constamment et son volume doit par conséquent augmenter à chaque instant. Or, dans le thymus normal, les corpuscules ne varient de dimensions que dans des limites assez restreintes. Il faut donc pen-

ser que la substance centrale se réduit d'une certaine façon pendant qu'elle s'augmente d'autre part par le fait d'apports nouveaux : l'hypothèse la plus vraisemblable pour ne pas dire la seule, c'est que ce magma liquide filtre constamment de dedans en dehors entre les cellules externes du corpuscule; de là, il s'échappe probablement dans la circulation, et ainsi se réaliserait une véritable sécrétion interne dont plusieurs auteurs, en particulier Ver Eecke se sont faits les défenseurs convaincus. Sans vouloir prendre parti dans cette question de la sécrétion interne du thymus, nous apportons un fait d'ordre anatomique qui semblerait plaider en faveur de cette fonction, et qui montre en tout cas que la substance centrale des corpuscules, qu'elle soit douée ou non d'une fonction physiologique quelconque, se résorbe par filtration centrifuge à travers les parois hassalliennes. Il existe donc là une sorte d'équilibre entre l'accroissement du corpuscule par sa périphérie et sa destruction par résorption de la substance interne. Disons tout de suite que l'hypertrophie des corpuscules traduit simplement une rupture de cet équilibre.

L'histoire morphologique et évolutive du corpuscule se trouve désormais définie de la façon la plus claire. Nos recherches nous permettent de démentir de façon formelle les théories qui font de ces éléments des vestiges fixes et stables. Elles nous permettent également de nous inscrire en faux contre la conception de l'origine vasculaire et conjonctive de ces corpuscules. Sans doute la présence de débris hématiques dans les corpuscules peut se rencontrer, mais cet argument, mis en avant par Afanassiew, et invoqué aussi par Dustin, nous paraît assez

peu consistant; rien n'empêche que des débris globulaires extravasés soient englobés par les corpuscules comme le sont les globules blancs ou les petites cellules thymiques; du fait que nous trouvons des débris de leucocytes souvent très abondants dans ces mêmes formations, devons-nous conclure que les corpuscules sont des vestiges de vaisseaux lymphatiques ? Quant aux formes allongées que Dustin a observées, et qu'il dit avoir vues se continuer souvent avec des capillaires restés reconnaissables, nous ne les avons jamais observées; ajoutons que les cellules myoïdes qu'il fait intervenir dans la formation des corpuscules n'existent jamais chez les mammifères, ce qui enlève à son argumentation une partie de sa valeur. Remarquons enfin que les figures de Dustin ne rappellent en rien les corpuscules de Hassall des mammifères; n'existerait-il pas, chez les reptiles, des formations spéciales de nature conjonctive qui n'auraient rien de commun avec les corpuscules de Hassall et pour lesquelles la démonstration de Dustin garderait sa valeur ? C'est possible; cet auteur fait remarquer, du reste, en toute bonne foi, qu'il ne prétend pas étendre ses conclusions à toute la série animale.

Nous en resterons là de notre argumentation en ce qui concerne le réticulum et les corpuscules. Il nous reste maintenant à synthétiser dans une vue d'ensemble l'idée que l'on doit se faire de l'histophysiologie du parenchyme thymique d'après nos observations personnelles.

C. CONCEPTION D'ENSEMBLE RÉSUMANT L'HISTO-PHYSIOLOGIE DU LOBULE THYMIQUE. — Deux faits capitaux ressortent des pages précédentes : le premier, c'est l'évolution cen-

tripète de tous les éléments du parenchyme, réticulaires ou lymphoïdes, qui, nés sur les confins du lobule, s'acheminent vers le centre où ils disparaissent; le second, c'est la nature des corpuscules de Hassall, reconnus comme résultant de l'évolution des cellules réticulaires et représentant la forme sous laquelle elles sont toutes destinées à disparaître. Nous pouvons, avec ces deux données, nous rendre compte de ce qui se passe à l'état normal dans un lobule thymique arrivé à maturité.

A la périphérie du lobule, siège exclusif des karyokinèses, naissent toutes les cellules du parenchyme. Les cellules réticulaires naissent des cellules réticulaires plus anciennes; les petites cellules thymiques naissent aussi de cellules identiques à elles-mêmes; peut-être, pourtant, existe-t-il une catégorie de cellules mères indifférenciées qui seraient les ancêtres communs de l'une et l'autre espèce d'éléments: sur ce point, nous nous refusons, pour le moment, à prendre parti, jugeant qu'aucune constatation assez certaine ne nous y autorise. Quoi qu'il en soit, dès cette période, cellules épithéliales et cellules lymphoïdes se trouvent intimement unies, chacune des premières englobant entre ses prolongements un nombre variable des secondes. Dès lors, commence pour tout le système ainsi constitué un mouvement progressif vers le centre du lobule; dans ce mouvement les cellules du stroma font l'office de véritables véhicules dans lesquels se trouvent transportées les petites cellules thymiques. A mesure que le système se déplace, de nouvelles cellules des deux ordres naissent à la périphérie du lobule pour prendre la place des éléments qui l'ont quittée; il existe là une zone de prolifération qu'on pourrait pres-

que comparer à une couche génératrice, et dont les éléments nouveaux poussent devant eux ceux qui font partie des générations antérieures.

Le trajet en commun se poursuit jusqu'à une certaine zone où se trouvent des vaisseaux en abondance; là, les petites cellules, qui sont peu à peu devenues adultes, se trouvent appelées vers d'autres destinées; elles quittent leurs habitacles réticulaires, et pénètrent dans l'intérieur des capillaires sanguins qu'elles rencontrent à ce niveau. Dès lors, la cellule véhicule, ayant déposé son chargement, prend un autre aspect; allégée de ce poids et débarrassée de la compression qu'exerçaient sur elle les éléments maintenant disparus, elle se tasse, devient moins grêle, prend en un mot les caractères de la cellule réticulaire de la substance médullaire. C'est ainsi que cette région, qui marque l'exode des petites cellules et la libération des cellules du stroma, marque du même coup la frontière entre la corticale et la médullaire; les deux zones sont délimitées tout simplement par la présence de la couronne vasculaire qui se trouve là.

Mais, quelques petites cellules n'ont pas participé à l'exode général : celles-là, à la vérité peu nombreuses, continuent à cheminer vers le centre, en compagnie des cellules du stroma. Dans la médullaire, ces éléments arrivent à maturité : les petites cellules prennent des caractères spéciaux, leurs noyaux deviennent moins réguliers, plus polymorphes, plus volumineux aussi; au bout d'un certain temps, elles disparaissent à leur tour, probablement aussi par pénétration dans les vaisseaux.

Quant aux cellules épithéliales, elles ont vieilli aussi.

Peu à peu, elles commencent à montrer des signes de dégénérescence; on les voit alors se diriger en longues files vers un point central où se sont amoncelées déjà plusieurs de leurs semblables un peu plus vieilles; bientôt le groupe premier se trouve grossi par quelques-unes de ces nouvelles arrivantes. Les plus anciennes, arrivées au terme de leur vie, voient s'accuser leurs caractères dégénératifs, et se liquéfient, cependant que tout autour d'elles leurs compagnes s'aplatissent et s'incurvent. Voilà un corpuscule de Hassall formé. Désormais, chaque nouvelle arrivante, après s'être accolée périphériquement au groupe commun, sera poussée vers le centre par d'autres cellules moins vieilles, prendra ainsi une position de plus en plus interne dans la formation hassallienne, tout en accusant de plus en plus ses symptômes de sénilité; jusqu'au moment où devenue tout à fait intérieure, elle se liquéfiera à son tour pour grossir la masse centrale. Ainsi, pendant un temps variable, ce corpuscule servira de fosse commune à toute une série de cellules réticulaires qui s'y précipiteront, chacune à son heure, après avoir *fait queue* pendant un certain temps; pendant ce temps, le magma liquide du centre filtre à travers les parois et se diffuse en dehors du corpuscule, peut-être en dehors du thymus, dans l'organisme entier. Puis, un jour, le corpuscule a fait son temps : il ne lui vient plus de cellules nouvelles; toutes celles qui le constituent continuent à évoluer vers le centre, finissent par tomber en dégénérescence sans que se soit produit de nouvel accroissement périphérique, et ainsi le corpuscule disparaît, tandis que d'autres se reforment.

Telle est la conception générale, infiniment simple, à

laquelle nous conduisent nos recherches. Si l'on veut y réfléchir, on trouve, dans cette conception, la clef de toutes les modifications structurales, tant physiologiques que pathologiques ou expérimentales, du lobule thymique.

Chez le fœtus, pas de corpuscules de Hassall; ces formations, ainsi que le fait remarquer Ghika, ainsi que le notent Lucien et Parisot, ainsi que nous l'avons nous-même constaté, n'apparaissent que tardivement dans le thymus : pour certains animaux, dans les derniers stades de la vie intra-utérine ; pour d'autres, au moment de la naissance; pour d'autres enfin, assez longtemps après, en tout cas à un stade tardif du développement de l'organe. Rien de plus naturel : dans les stades antérieurs, les cellules réticulaires sont encore jeunes; aucune d'elles n'en est encore arrivée à la période de sénilité qui conditionne l'édification d'un corpuscule de Hassall. A ce moment, les cellules réticulaires, qui déjà obéissent à la loi de l'évolution centripète, s'accumulent au centre du lobule, mais sans dégénérer; c'est sans doute pour cela que la médullaire, extrêmement restreinte chez le fœtus, devient, ultérieurement, plus abondante; il est fort probable qu'elle se forme grâce à l'accumulation de cellules réticulaires non séniles, qui, par leur masse, repoussent les vaisseaux vers la périphérie et leur donnent alors la position qu'ils garderont désormais et qui délimitera, par le mécanisme que nous connaissons, la corticale et la médullaire. Il est à noter, en effet, que, dans le thymus très jeune, on observe successivement : une médullaire à peine appréciable, puis une médullaire abondante composée de cellules non dégénérées, enfin, une médullaire comprenant des corpuscules de Hassall.

Si maintenant nous considérons, au contraire, ce qui se passe dans le thymus en voie d'involution, les phénomènes constatés s'expliquent aussi avec la plus grande facilité. Prenons par exemple l'involution röntgénienne: les petites cellules ont été détruites et résorbées; le réticulum, lui, a été épargné par les rayons et va prendre les caractères épithéliaux que nous lui connaissons bien. Mais ce réticulum ne va pas moins continuer pour cela son évolution centripète; or, cette évolution devient extraordinairement hâtive à ce moment. Les cellules réticulaires, n'ayant plus leur rôle de soutien et de véhicule à remplir, précipitent leur course vers le centre du lobule; d'autre part, l'irradiation les a probablement influencées d'une certaine façon qui fait que leur dégénérescence s'en trouve accélérée; peut-être aussi, l'effort anormal qu'elles viennent de fournir en jouant le rôle de phagocytes est-il pour quelque chose dans leur vieillissement rapide. Toujours est-il que leur arrivée vers les corpuscules de Hassall déjà formés, leur assemblage en corpuscules nouveaux, s'effectuent avec une activité inaccoutumée: bientôt, la moitié des cellules du lobule se sont jetées dans les corpuscules de Hassall et s'y sont liquéfiées; si bien que les corpuscules se fusionnent avec leurs voisins, empiètent sur le tissu ambiant, forment enfin d'énormes masses qui deviennent kystiques. D'autre part, étant donnée la densification des couches périphériques et l'actif mouvement centripète qui s'y produit, la filtration du liquide central à travers les parois du corpuscule est rendue très difficile: accroissement périphérique accéléré, résorption centrale ralentie ou empêchée, voilà les deux facteurs qui rompant l'équilibre normal entre les

apports et les sorties, sont la cause de cette hypertrophie énorme.

Mais, au bout d'un certain temps, cette suractivité dans les apports se ralentit : c'est le moment où presque toutes les cellules réticulaires anciennes ont disparu dans les corpuscules et où, du fait de la régénération débutante, des cellules jeunes commencent à apparaître. Alors, la masse centrale peut à son aise effectuer progressivement sa résorption centrifuge ; rapidement, le corpuscule se réduit ; puis, comme toutes les cellules qui le composent tombent à leur tour en déliquescence et se résorbent, il disparaît complètement.

C'est à ce stade que le thymus nous apparaît totalement dépourvu de toute formation hassallienne : les vieilles cellules des corpuscules géants ont achevé leur évolution ; les nouvelles cellules du réticulum sont trop jeunes encore pour former de nouveaux corpuscules, et nous nous trouvons en somme revenus à la période fœtale, où la médullaire ne contient pas de corps concentriques. A mesure que les éléments de régénération vieilliront à leur tour, de nouveaux corpuscules naîtront, et ainsi reprendra la vie physiologique du thymus, un instant bouleversée.

Or, toutes les formes d'involution sont caractérisées par l'hypertrophie des corpuscules. Lucien et Parisot ont très bien fait remarquer que « l'augmentation des corpuscules de Hassall doit être considérée comme un signe d'involution ». Et, en effet, nous avons vu ces formations augmenter dans l'involution physiologique de la puberté ; de même dans l'inanition ; de même dans les maladies consomptives, et nous avons vu que le thymus

minuscule des athrepsiques contenait d'énormes corpuscules de Hassall; enfin, chez les animaux hibernants, il existe une involution passagère du thymus pendant la période de sommeil, involution caractérisée, comme toutes les autres, par une raréfaction du tissu lymphoïde et une augmentation de volume des corpuscules de Hassall.

Le mécanisme univoque de ces modifications s'explique de la façon la plus simple si l'on veut se rendre compte que le *primum movens*, dans toutes les circonstances où intervient une cause d'involution thymique, c'est la *cessation des multiplications cellulaires*. Dans ces conditions, on conçoit ce qui peut se passer : les petites cellules existantes, continuant leur route centripète, s'échappent dans les vaisseaux à la frontière de la médullaire, suivant la loi normale ; mais, pendant ce temps, aucune autre petite cellule ne prend naissance pour les remplacer. Aussi, au bout d'un certain temps, toutes les cellules de la corticale ont-elles réalisé leur exode physiologique, et cette zone se trouve complètement dépeuplée. Mais les petites cellules de la médullaire, elles, sont restées ce qu'elles étaient, leur destinée étant de séjourner un temps variable dans la médullaire avant de disparaître. Et, c'est alors qu'on a affaire à ce « thymus inversé » de Lucien et Parisot, où la médullaire est plus riche en petites cellules que la corticale; aspect paradoxal à première vue, mais qui s'explique tout naturellement avec notre théorie. Plus tard, du reste, les petites cellules centrales disparaîtront à leur tour, et le thymus n'en contiendra plus aucune.

Pendant ce temps, le même processus se produit au

niveau du réticulum : accélération, sous l'influence de la cause stérilisante, du processus évolutif des cellules du stroma qui se hâtent vers les corpuscules de Hassall et les hypertrophient, cependant que la substance centrale ne peut parvenir à s'échapper assez vite pour rétablir l'équilibre; comme la source des cellules nouvelles est tarie, on finit par avoir affaire à des lobules qui sont composés presque exclusivement par des formations hassalliennes géantes. Puis, si aucun processus de régénération ne doit survenir, ces formations se résorbent à leur tour peu à peu, le tissu de sclérose survient, et le thymus se trouve alors remplacé par ces minuscules organes fibreux que l'on trouve chez nos chats irradiés intensément, ou chez les sujets athrepsiques. En somme, le *thymus inverti* est la première phase obligatoire de toute involution thymique, l'hypertrophie des corpuscules en est la seconde, et ces stades peuvent ultérieurement être suivis d'une invasion scléreuse ou graisseuse qui n'est qu'un épiphénomène. A la base de toutes ces modifications involutives, nous trouvons simplement l'arrêt de la prolifération cellulaire : *les causes d'involution du thymus n'agissent qu'en arrêtant le pouvoir prolifique de ses cellules.*

Seule, la roëntgénisation, tout en participant à cette définition, ajoute à cela une action particulière, c'est la cytolyse des petites cellules thymiques, qui précipite encore les événements en faisant disparaître ces éléments plus vite que ne l'aurait fait leur marche spontanée vers les vaisseaux.

Nous ne voulons pas abandonner cette question sans avoir répondu à une objection qui fut faite à notre théo-

rie. L'hypertrophie des corpuscules de Hassall, dit M. Weill (1), ne doit pas être considérée comme un signe d'involution des cellules réticulaires, mais, au contraire, comme un signe de prédominance de l'élément épithélial sur l'élément lymphoïde disparu. Il existe un véritable balancement entre ces deux ordres d'éléments, qui fait que, chaque fois qu'une cause dystrophique agit, l'élément lymphoïde, fragile et mobile, disparaît pendant que le réticulum, pouvant se développer sans contrainte, prend une importance prépondérante, qui se manifeste et par la densification des cellules, et par la multiplication et l'hypertrophie des corpuscules de Hassall. « A moins d'admettre que les lymphocytes forment eux-mêmes des corpuscules de Hassall en dégénérant... il faut bien reconnaître que ce sont les corpuscules de Hassall préexistants qui se multiplient par leurs ressources propres. C'est peut-être une mauvaise herbe qui pousse quand le terrain est à l'abandon, mais enfin elle vit et... ne laisse pas que de garder la faculté de se reproduire et vraisemblablement de sécréter. » Admettre une telle conception, c'est méconnaître les caractères dégénératifs des cellules qui composent les corpuscules de Hassall; il est aussi impossible à ces cellules hassalliennes de se reproduire qu'il est impossible à un vieillard moribond de fonder une famille. Nous avons vu, du reste, comme il est simple de concevoir l'augmentation des corpuscules sans faire intervenir un accroissement par prolifération de leurs propres éléments, ni donner un rôle aux cellules

(1) Voir *Lyon médical*, 20 nov. 1910 et Société méd. des hôp. de Lyon, 5 déc. 1911, discussion ; in *Lyon médical*, p. 1401.

lymphoïdes. Sans doute, ce balancement existe; sans doute, lorsque les petites cellules ont disparu, le réticulum se dilate, s'épanouit et semble renaître; nous l'avons nous-même nettement indiqué. Mais ce n'est là qu'une apparence: la prédominance de l'élément épithélial n'est que relative : les cellules réticulaires ne sont pas plus nombreuses après qu'avant; elles sont plus tassées, plus densifiées, voilà tout; et, bien loin de proliférer, elles vont, au contraire, disparaître sous forme de corpuscules de Hassall d'une façon plus active que jamais.

D'ailleurs, un simple argument suffira pour battre en brèche une telle conception : à la suite de la röntgénisation, après que tous les éléments lymphoïdes, qui doivent disparaître, ont disparu du parenchyme, *le thymus continue à diminuer de volume et de poids*; et cette diminution s'accroît dans des proportions considérables jusqu'à ce que les premiers signes de régénération apparaissent. A quoi serait-elle donc due, cette réduction, sinon à la disparition progressive de tout ce qui reste alors du parenchyme, c'est-à-dire des éléments épithéliaux ? C'est là la preuve absolue, irréfutable, que le réticulum, loin de proliférer alors, disparaît lui aussi, et d'une façon extrêmement rapide.

C'est sur cet argument décisif que nous terminerons ce long exposé.

D. LE TISSU CONJONCTIF DU LOBULE THYMIQUE. LA BASALE PÉRILOBULAIRE. — Des pages précédentes il ressort de façon très nette que le lobule thymique, parmi ses éléments nobles, ne contient aucun élément conjonctif : réticulum et corpuscules de Hassall apparaissent de nature

purement épithéliale. Est-ce à dire qu'il n'existe pas trace de tissu conjonctif dans le lobule ?

Nous avons vu qu'à un certain stade de l'involution roentgénienne, des fibres collagènes venaient infiltrer la corticale, et nous avons reconnu que ces fibres prenaient leur origine dans la basale périlobulaire. N'existe-t-il pas, à l'état normal, des formations du même ordre au sein du parenchyme thymique ? Certainement si, mais ces formations conjonctives sont très réduites, et sont constituées simplement par la basale elle-même et par ses dépendances.

Nous avons déjà dit quelques mots, dans notre chapitre d'anatomie générale, de cette membrane basale; il était nécessaire de la signaler alors, en tant que partie intégrante de l'organe que nous décrivions. Mais cette formation a été tellement méconnue par les anatomistes, et, d'autre part, la roentgénisation nous a tellement facilité sa connaissance, qu'il nous paraît utile et légitime de lui consacrer une étude dans ce chapitre de conclusions personnelles.

En effet, si l'on parcourt les traités classiques, aucune mention n'est faite d'une membrane continue circonscrivant le parenchyme; Renaut, Prenant, Tourneux, Testut n'y font aucune allusion; Hammar lui-même, dans son volumineux travail d'ensemble sur le thymus, ne s'en préoccupe pas, et c'est en vain qu'on chercherait, au cours de cet énorme mémoire, un simple mot mentionnant l'existence de cette membrane. Il est certain cependant qu'il ne l'a pas méconnue; en effet, dans son travail sur le thymus des téléostéens. Hammar, non seulement nomme la basale, mais encore la figure sous forme d'une

ligne bleue dans ses préparations au Mallory. Son silence complet sur ce point, dans sa grande revue générale, semble donc indiquer qu'il n'attache aucune importance à cette formation. Quant à Kölliker, il se contente d'indiquer que « le tissu conjonctif interlobulaire se condense au voisinage des lobules en une couche membraneuse ». En somme, la grande majorité des auteurs semblent ignorer l'existence d'une basale thymique, et ceux qui soupçonnent ou connaissent sa présence, la mentionnent à peine. Aucune description véritable n'en a jamais été faite.

L'étude du thymus irradié nous a révélé avec une netteté singulière les détails de cette membrane périlobulaire. Et nous ne pensons pas que son étude doive être dédaignée, car sa présence constante dans le thymus est un argument de plus en faveur de la nature épithéliale du stroma thymique.

C'est sur les pièces prélevées de deux à cinq jours après l'irradiation que la basale thymique nous est apparue pour la première fois; la figure VII (p. 134) représente un magnifique exemple de ce qui nous frappa alors. Sur une telle pièce on aperçoit chaque lobule, déjà réduit de volume et dépeuplé de la plupart de ses petites cellules, circonscrit par une mince ligne continue et élégamment festonnée; cette ligne se montre ininterrompue tout autour du lobule, et se retrouve avec ces mêmes caractères à la périphérie de tous les lobules de la préparation; sa sinuosité est extrême. Par endroits, la ligne semble se dédoubler, puis, après un court trajet, redevient unique; en d'autres points, elle s'enfonce dans le parenchyme, et chaque fois un vaisseau pénètre avec

elle. Sur les préparations à l'éosine, cette ligne est déjà très apparente; mais les réactifs de la substance collagène la colorent avec élection, et sur les préparations au micro-ponceau notamment, on la voit se détacher en un beau rouge vif sur le fond jaune du protoplasma lobulaire. Il s'agit donc d'une membrane ininterrompue, ayant partout une épaisseur égale, d'ailleurs faible, présentant les caractères de coloration de la substance collagène, et circonscrivant le parenchyme de toutes parts. Ces divers caractères suffisent à affirmer qu'on se trouve en présence d'une membrane vitrée de nature conjonctive, analogue à celle qui sert de base d'implantation aux épithéliums glandulaires. Si, sur un tel thymus, cette basale est ainsi sinueuse (ce qui contribue à la rendre apparente), c'est que le lobule est vidé d'une partie de son parenchyme, et que cette enveloppe, de dimensions relativement fixes, est ainsi devenue trop vaste pour son contenu, d'où les multiples plissements qu'elle a subis d'une façon passive (1). Si en certains points la ligne apparaît dédoublée, c'est précisément à cause de ces plis, qui permettent à une même coupe d'intéresser la membrane sur plusieurs points de son trajet situés sur un même plan.

Ayant ainsi distingué cette formation, jusqu'alors inconnue de nous, sur les pièces expérimentales, nous la recherchâmes sur les thymus normaux; poussant même plus loin nos investigations, nous étudiâmes à ce point

(1) M. le professeur Dustin, à qui nous avons demandé son avis sur la basale thymique, a eu l'amabilité de confirmer ces données en nous disant que lui-même, au cours de recherches faites avec M. Weymeersch sur l'involution thymique par le sérum thymotoxique, avait remarqué la présence d'une membrane périlobulaire extrêmement sinueuse.

de vue particulier les thymus des diverses espèces animales : chat, chien, lapin, homme. Partout la basale thymique fut rencontrée, et partout avec les mêmes caractères. Voici comment elle se comporte dans le thymus normal. Lorsque le lobule a sa forme arrondie habituelle, la basale le limite très exactement, adhérente aux éléments les plus périphériques du lobule dont les colorants électifs permettent seuls de la différencier; dans ces conditions, la basale est unie, sans ondulation appréciable. Souvent à elle seule se réduit tout le tissu conjonctif interlobulaire, l'interlobe étant représenté par l'adossement de deux basales voisines.

Au niveau des points où les vaisseaux pénètrent dans le lobule, la basale se réfléchit; que le vaisseau en question soit une artère de calibre ou un simple capillaire, la façon dont elle se comporte est la même : on la voit s'incurver en dedans, suivre à quelque distance la paroi du vaisseau et se perdre dans le parenchyme au point où le vaisseau lui-même passe dans un plan différent de celui de la coupe; sur l'autre bord du vaisseau, la membrane reparait et continue son trajet périlobulaire (fig. VII). En somme, chaque vaisseau pénétrant se trouve ainsi entouré d'un manchon collagène que lui fournit la basale.

Or, si nous examinons les vaisseaux intralobulaires, quel que soit leur calibre, nous les voyons entourés par un manchon semblable; lorsque le vaisseau est coupé en travers, c'est une ligne circulaire que l'on aperçoit autour de lui; s'il est coupé en long, on le voit accompagné de part et d'autre par une ligne continue qui prend les colorants électifs du collagène. Bref, sur toute la longueur de leur trajet, les vaisseaux sont accompagnés par

ce reflet constant de la basale, qui suit leurs moindres sinuosités et les isole pour ainsi dire des cellules parenchymateuses: on peut, en effet, considérer les vaisseaux comme extérieurs pour ainsi dire aux éléments du lobule, dont ils sont constamment séparés par l'interposition de cette mince membrane.

On conçoit dès lors de quelle façon s'est effectuée, au cours de l'embryogénie, la vascularisation du thymus; la première ébauche épithéliale est, dès les premiers stades de son existence, revêtue d'une émanation mésodermique qui n'est autre que la basale, comme cela se passe dans toutes les formations épithéliales de l'économie. Lorsque surviennent les premiers bourgeons vasculaires au contact du thymus, ils refoulent devant eux en doigt de gant la fine membrane au lieu de la perforer, et à mesure que leurs ramifications pénètrent plus profondément dans l'organe, elles repoussent, en s'en revêtant, les membranules émanées de ce reflet; le processus est identique à ce qu'il est au niveau du névraxe, et d'ailleurs de tous les épithéliums pénétrés par les vaisseaux.

Un point reste à noter : c'est que ces multiples reflets de la vitrée sont les seuls représentants du tissu conjonctif que l'on trouve dans les lobules à l'état normal; en effet, sur les coupes colorées électivement, le parenchyme apparaît assez richement parsemé de fibrilles collagènes, mais toujours un examen attentif permet de se rendre compte que ces fibrilles délimitent la coupe, circulaire ou longitudinale, d'un vaisseau.

Dans l'involution röntgénienne (et probablement aussi dans les autres formes d'involution fibreuse) la tramule collagène devient beaucoup plus abondante : on peut

reconnaitre alors que les fibres de nouvelle venue tirent leur origine de la basale et de ses dépendances, ainsi que nous l'avons spécifié déjà plusieurs fois.

On se rend compte des raisons pour lesquelles cette vitrée a pu passer inaperçue de beaucoup d'observateurs : sur le thymus normal, elle est représentée par une ligne unie en contact d'une part avec le tissu très dense de la corticale, d'autre part, avec les quelques tractus conjonctifs de l'espace interlobulaire, qui lui ressemblent beaucoup, en sorte qu'elle paraît faire partie du faisceau de fibrilles qui remplissent l'interlobe. Aussi, les auteurs décrivent-ils généralement entre les lobules une mince bande de tissu conjonctif fibrillaire, sans plus. Au contraire, sur le thymus röntgénisé, la basale a d'abord cet aspect sinueux qui la rend extrêmement apparente; d'autre part, le tissu lobulaire est très appauvri en noyaux, et par conséquent beaucoup plus clair qu'à l'état normal; enfin l'espace interlobulaire lui-même est élargi et clair, du moins à cette période; ainsi la basale se trouve à ce moment représentée par une ligne foncée à contours très tourmentés, et située entre deux régions claires : ce sont des conditions exceptionnellement favorables pour l'observer avec tous ses détails.

L'intérêt de cette membrane nous paraît être assez grand; d'abord, sa présence contribue à identifier le parenchyme thymique avec les formations épithéliales qui, toutes, sont pourvues d'une basale; ensuite, dans les cas où le tissu interlobulaire est richement infiltré d'éléments très tassés, comme nous l'avons noté au cours de l'involution röntgénienne, elle nous a permis de faire le départ entre ce qui appartenait au parenchyme lobulaire

et ce qui se trouvait en dehors, distinction que souvent il eût été impossible de faire sans elle; sa connaissance enfin nous a permis de déterminer la signification des tractus collagènes trouvés dans les lobules à l'état normal, et l'origine de ceux qui envahissent le parenchyme au cours de l'involution. Ces divers points nous ont paru justifier l'intérêt que nous croyons devoir attribuer à cette formation jusqu'ici à peine mentionnée.

Au cours de l'involution physiologique, la basale semble disparaître; sur les thymus d'animaux adultes que nous avons examinés, nous avons, en effet, pu observer l'absence fréquente de cette membrane; le parenchyme lobulaire semble alors en contact immédiat avec la graisse qui l'a remplacé en partie: en certains points, les éléments parenchymateux envoient des pointes entre les vésicules graisseuses, lesquelles, en d'autres points, impriment leurs surfaces arrondies sur le parenchyme qu'elles dépriment et festonnent; en somme, un contact intime existe entre le parenchyme et la graisse, sans qu'on retrouve de traces de la basale interposée.*

II. — Considérations d'ordre physiologique.

Les matériaux fournis par nos expériences au point de vue de la physiologie du thymus sont un peu disparates et certainement incomplets. Nous croyons pourtant utile de les faire figurer dans cet exposé.

1° Sur l'âge de l'involution physiologique du thymus.

Nous avons développé au chapitre premier les opinions variées émises par les auteurs sur le point de savoir à

quel moment de la vie le thymus entre normalement en involution. Nous avons vu comment, après avoir pendant de longues années, considéré que cette involution débutait dès la naissance ou peu après, les anatomistes commençaient à admettre, avec Hammar et ses élèves, que l'atrophie physiologique de l'organe était beaucoup plus tardive et ne débutait guère qu'au moment de la puberté. La question semble tranchée à l'heure actuelle, et nous avons rapporté, du reste, les observations personnelles de plusieurs animaux *adultes* chez lesquels un thymus très appréciable fut observé avec toutes ses composantes habituelles.

Mais les phénomènes déterminés par la röntgénisation nous permettent d'apporter un argument de plus en faveur de la théorie qui nie la précocité du processus d'involution physiologique : nous parvenons, par l'irradiation, à réduire le thymus à des rudiments souvent impondérables qui représentent, pour l'organe, un degré d'involution extrême. Si, à l'âge où nous opérons, le thymus était devenu inutile au point de vue physiologique, si son involution naturelle avait dû s'effectuer à ce moment, on ne conçoit pas qu'une régénération puisse survenir : on pouvait considérer que la röntgénisation avait aidé la nature, accomplissant en quelques jours le travail qu'elle devait effectuer à ce même moment d'une façon un peu plus lente.

Or, cette régression extrême est suivie, chez nos animaux, d'une régénération rapide, dont le terme ultime est la reconstitution d'un thymus normal. Au lieu de profiter de l'aubaine que lui apporte l'expérimentateur en effectuant son propre ouvrage, la nature réagit contre

l'action qui vient d'être accomplie et régénère l'organe atrophié. Et ces constatations ont porté sur des animaux déjà adolescents (le chat de l'expérience XXIV avait 4 mois); c'est la preuve irréfutable que l'involution naturelle du thymus doit s'effectuer beaucoup plus tard.

La conclusion qui saute aux yeux, c'est que, l'oin d'en être arrivé au stade où il doit physiologiquement disparaître, le thymus est encore à ce moment un organe très vivant, capable de proliférer, de s'accroître, et probablement aussi nécessaire au point de vue fonctionnel.

2° Influence sur le développement.

Un des points qui semblent actuellement les moins incertains dans la physiologie du thymus, c'est le rôle qu'il joue dans le développement général de l'individu. Il était trop naturel de penser que cette glande, ayant son maximum de développement pendant la période de croissance du sujet, s'atrophiant ensuite lorsque l'individu devient adulte, devait être liée d'une façon quelconque au processus de développement du jeune animal. Et il faut bien reconnaître que si les expériences de Carbone, de Langerhans et Saveliew, de Paton et Goodall, de quelques autres encore, ont été complètement négatives à cet égard, une série d'autres expérimentateurs ont pu établir que l'extirpation du thymus amenait des troubles très appréciables dans la croissance du squelette et du corps tout entier. Friedleben, Ghika observent, chez les animaux déthymés, un amaigrissement notable pendant les premiers jours ou même les premières semaines. Tarulli et Lo Monaco, Basch, Cozzolino, Ugo Soli observent constamment, après cette opération, des troubles de la

croissance et des dystrophies du squelette. Enfin, les travaux récents de Lucien et Parisot semblent établir que la thymectomie, lorsqu'elle est pratiquée chez un sujet suffisamment jeune, entraîne un arrêt de développement évident, constatable par la comparaison des courbes de poids du sujet opéré et de son témoin, et par les mensurations des pièces squelettiques chez l'un et chez l'autre animal (1).

Ces résultats constatés après la thymectomie chirurgicale, devaient-ils se retrouver après la destruction roentgénienne du thymus ? A lire le travail de Rudberg, on répondrait affirmativement. En effet, dans la moitié de ses expériences environ, les animaux perdent du poids progressivement à la suite de l'irradiation et quelques-uns finissent par mourir spontanément avant la date fixée pour le sacrifice ; dans presque tous les cas où cet amaigrissement n'est pas durable et progressif, le poids diminue au moins pendant les deux premiers jours qui suivent la roentgénisation, pour remonter ensuite lentement. Nous avons déjà dit plus haut ce qu'il fallait penser de cet amaigrissement lorsque l'irradiation a été pratiquée sur le corps tout entier, comme ce fut le cas pour presque toutes les expériences de Rudberg ; la perte de poids est signalée par Lépine, en 1904, comme une des conséquen-

(1) On peut adresser un reproche à ces auteurs : c'est qu'ils ont pris comme témoins des animaux auxquels on n'avait fait subir aucune opération. On pourra toujours objecter en pareil cas que le traumatisme opératoire (qui, malgré tout, est important dans la thymectomie) est pour quelque chose et même pour beaucoup dans les troubles constatés par la suite chez les opérés ; les témoins devraient être non pas des animaux *indifférents*, mais des animaux ayant subi un traumatisme opératoire aussi semblable que possible à la thymectomie, sans toutefois que le thymus ait été endommagé.

ces de la roëntgénisation générale de l'organisme, et le thymus n'a pas à être incriminé en pareil cas. Mais, dans la série où il pratiqua l'irradiation localisée de la région thoracique seule, Rudberg constata un amaigrissement constant de tous les animaux traités, pendant que les témoins augmentaient de poids d'une façon normale. Ce fait est plus difficile à interpréter. Peut-être faut-il rechercher la cause de ces perturbations dans la longueur extrême des séances que Rudberg était obligé d'imposer à ses animaux, en raison de l'insuffisance de l'outillage radiographique à cette époque; on conçoit qu'un animal ne puisse pas impunément rester cinq heures de suite attaché sur une planche, l'abdomen comprimé par une lame de plomb, la circulation et la respiration entravées par ses liens et sa position anormale. C'est probablement cet ensemble de conditions antiphysiologiques, prolongées pendant de longues heures, qu'il faut incriminer et non pas l'irradiation du thymus. En effet, nos résultats personnels sont en complet désaccord avec ceux de Rudberg.

Si nous faisons abstraction des animaux malades, qui ont pu maigrir du fait de leur état pathologique, nous pouvons dire que, à la suite de nos irradiations toujours localisées à la région thymique et dont la durée, généralement comprise entre vingt et quarante minutes, excéda très rarement une heure, la diminution de poids des animaux fut un fait exceptionnel.

Nous figurons, dans le graphique ci-contre, les courbes de poids de 21 animaux irradiés, qui, mieux que tous les chiffres, montreront l'allure générale de la croissance à la suite de la roëntgénisation. Nous avons éliminé de ce

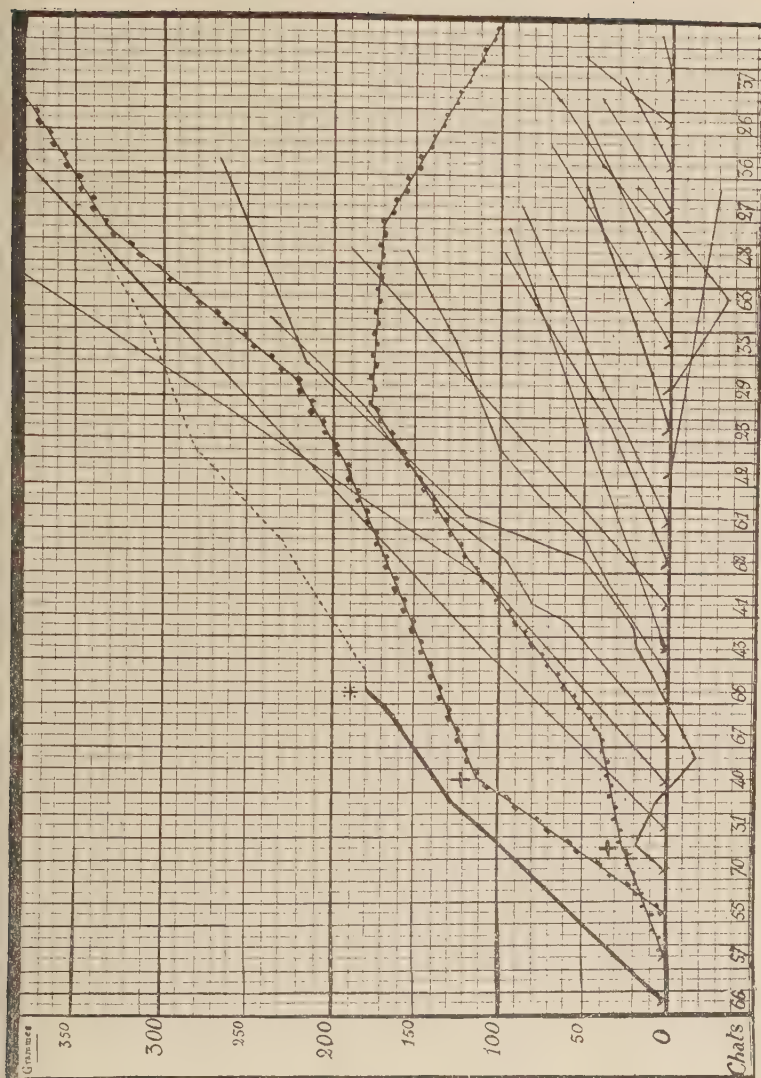


FIG. XIV

Courbe de poids des animaux après irradiation du thymus (1).

(1) Une erreur s'est glissée dans cette figure : le chat 57, irradié deux fois et malade, ne devrait pas y figurer (voir son observation chap. VI, p. 200). A la place de sa courbe de poids devrait se trouver celle du chat 64 (voir son observation chap. V, p. 179), qui fut régulièrement ascendante.

tableau tous les individus malades. Chaque trait représente l'accroissement de poids de l'animal en grammes, à partir du jour de l'irradiation où le poids est représenté par zéro, jusqu'au jour du sacrifice, où le trait s'arrête. Chaque colonne verticale représente un jour.

La première courbe (chat 66) est celle d'un animal pesé quotidiennement depuis sa naissance jusqu'au sacrifice; le trait fort indique (pour cet animal seulement) la courbe de poids depuis la naissance jusqu'à l'irradiation, signalée par une croix; il représente par conséquent la courbe type d'un animal sain pendant les deux premières semaines de sa vie. La courbe se continue ensuite par un pointillé représentant, comme pour les autres animaux, l'augmentation de poids depuis l'irradiation jusqu'au sacrifice. Les deux traits ornementés se rapportent à des chats ayant subi deux irradiations (n^{os} 57 et 55); pour chacun d'eux, une croix indique la date de la deuxième séance. Enfin, tous les traits simples qui suivent se rapportent à ceux de nos animaux bien portants qui ont subi une roentgénisation unique.

Si l'on considère cette série de courbes, on peut constater les faits suivants :

1° Chez le chat 66, après l'irradiation, qui a pourtant été particulièrement intense (25 H), la courbe du poids continue sans à-coup sa marche ascendante antérieure; à part les vingt-quatre premières heures, où le poids reste stationnaire (l'animal avait, pour les besoins de l'expérience, été séparé de sa mère, et par conséquent privé de nourriture pendant plusieurs heures), il semble que rien ne soit venu interrompre le cours régulier de la croissance.

2° Chez 17 animaux sur 21 la courbe monte régulièrement, sans aucun arrêt, avec une obliquité variable qui tient aux différences d'âge des animaux; on sait que plus on s'éloigne de la naissance, moins l'augmentation de poids est rapide; la première partie de la courbe du chat 66, qui est celle d'un chat absolument normal immédiatement après la naissance, doit donc se rapprocher au maximum de la verticale, et il est tout naturel que les courbes des autres animaux, tous plus âgés que celui-là, présentent souvent des tendances plus marquées vers l'horizontale.

3° Chez les 4 autres chats, il existe des abaisséments plus ou moins tardifs et plus ou moins durables du poids. Mais le n° 57 (voir la note p. 273) figure par erreur dans ce tableau; à sa place devrait figurer le chat 64, irradié deux fois comme lui, mais bien portant, et dont la courbe fut régulièrement ascendante. Le chat 70, dont la courbe s'abaisse pendant quatre jours, est un animal qui fut sevré un peu prématurément pour être amené au laboratoire (à l'âge de 32 jours); pendant les premiers jours, on l'alimente avec du lait, et la courbe de poids présente des irrégularités; puis on commence à lui donner de la viande quinze jours après l'irradiation, et aussitôt on voit la courbe remonter et devenir tout à fait normale. Restent les chats 42 et 29 dont l'amaigrissement n'implique aucune explication satisfaisante; encore faut-il remarquer que, chez le n° 29, cet amaigrissement ne persista que cinq jours et fut suivi d'une reprise de la courbe ascendante normale. D'ailleurs, il faut bien reconnaître que ces périodes d'amaigrissement transitoire s'observent chez les animaux de laboratoire en dehors de toute inter-

vention expérimentale; il est évident que dans un local médiocrement aéré et chauffé, surveillé par un garçon de laboratoire trop débordé de besogne pour prendre un soin très minutieux de la nourriture des animaux et de la propreté des locaux, les conditions de bien-être ne sont pas parfaites pour les pensionnaires, et cela peut se traduire par des pertes de poids passagères. Nous avons fait une fois l'expérience de garder dans notre appartement particulier une portée de chats avec leur mère (n^{os} 66 et 67). Ces animaux sont nés chez nous, y ont vécu dans des conditions de logement, d'alimentation, de température idéales, et n'ont été transportés au laboratoire que pendant quelques heures, pour la séance d'irradiation. Or, leur courbe de poids présente une régularité parfaite avant comme après le traitement, et d'ailleurs leurs poids réels ont été constamment très supérieurs aux poids d'animaux du même âge élevés au laboratoire. Il faut donc bien tenir compte de cette cause d'erreur dans l'interprétation des petits accidents pondéraux survenus à quelques-uns de nos chats.

La conclusion, c'est que, sur 19 cas au moins sur 21, la röntgénisation du thymus n'a eu aucune influence défavorable sur la croissance, et cette constatation est du plus haut intérêt pratique, car, dans le cas contraire, il eût été difficile de considérer une telle méthode comme applicable en thérapeutique humaine.

On pourra nous objecter que nos animaux n'ont pas été suivis assez longtemps et que peut-être un arrêt de croissance aurait pu survenir plus tardivement, après une période de latence plus ou moins longue. Il est certain que nos constatations ne s'appliquent qu'à la pé-

riode qui suit immédiatement l'irradiation, la survie maxima que nous ayons accordée à nos animaux étant de deux mois et demi après la première séance, dans un cas d'irradiation double (n° 64). Mais nous pensons que de telles constatations faites dans ces limites de temps sont suffisantes, puisque le degré maximum de destruction du thymus se présente entre le dixième et le quinzième jour. On ne conçoit pas quel serait le mécanisme d'une action aussi tardive, malgré les dires de Basch, qui constata un arrêt de développement au bout d'un ou deux mois après la thymectomie, et ceux de Klose, qui vit la courbe du poids s'abaisser quatre mois seulement après la même opération.

3° Influence sur la constitution du sang.

Le thymus ayant, pour la majorité des auteurs, un rôle dans l'hématopoïèse et surtout dans la leucopoïèse, on pouvait s'attendre à ce que la destruction roentgénienne de l'organe produisit une modification dans la constitution du sang et notamment dans sa teneur en lymphocytes. Friedleben, Tarulli et Lo Monaco, Abelous et Billard constatent, après la thymectomie, une augmentation des leucocytes circulants; Langerhans et Saveliew, Carbone, Ghika ne notent, à la suite de cette opération, aucune modification importante du côté du sang. Enfin, Paton et Goodall observent, au contraire, une leucopénie notable comme conséquence de la déthymisation. L'énumération seule de ces résultats contradictoires suffit à faire prévoir l'inconstance du phénomène. Et, en effet, les quelques faits que nous apportons sont tels, qu'il est impossible d'en tirer la moindre conclusion certaine.

Nous les rapportons simplement pour que ces quelques recherches ne soient pas perdues, et sans nous dissimuler que l'intérêt qu'elles présentent est minime, en raison surtout de leur nombre trop restreint. Ces examens hématologiques se rapportent à de jeunes lapins, animaux que nous avons choisis tout d'abord pour nos expériences, mais que nous avons rapidement abandonnés pour des raisons énumérées plus haut. Nous n'avons pu tirer parti de ces expériences au point de vue de l'examen du thymus ; seuls les quelques examens hématologiques qui vont suivre sont dignes d'être rapportés :

I. — *Lapin 15* (non irradié) :

Globules blancs	15.500
Pseudo-éosinophiles	61 %
Lymphocytes	8 %
Grands mononucléaires	31 %

II. — *Lapin 14* :

	Avant irradiation	12 jours après
Globules blancs	14.500	22 400
Polynucléaires { Pseudo-éosinophiles..	23 %	63 %
{ Eosinophiles	0	2 %
Mononucléaires { Lymphocytes	31 %	3 %
{ Grands mono	46 %	32 %

III. — *Lapin 12*, mort spontanément de coccidiose :

	Avant irradiation	4 jours après	15 jours après (malade)
Globules blancs	11.480	30.000	26.800
Polynuc. pseudo-éosinoph..	48 %	42 %	82 %
Lymphocytes	42 %	10 %	6 %
Grands mono	10 %	48 %	12 %

IV. — *Lapin 13* :

	Non irradié	1 mois plus tard, non irradié	5 jours après irradiation
Globules blancs	15.500	10.650	10.037
Polyn. { Pseudo-éosinoph.	62 %	44 %	54 %
{ Eosinophiles	0,5 %	2 %	0
Monon. { Lymphocytes ...	17,5 %	5 %	6 %
{ Grands mono....	20 %	49 %	40 %

En somme, les résultats sont variables et discordants. Le nombre absolu des leucocytes circulants, augmenté très notablement douze jours après l'irradiation chez le n° II, augmenté davantage encore quatre jours et quinze jours après l'irradiation chez le n° III, reste à peu près stationnaire cinq jours après l'irradiation chez le n° IV. Dans le pourcentage, les variations concernant les polynucléaires et les grands mono, semblent dénuées de toute méthode; tantôt augmentés, tantôt diminués, ces éléments ne paraissent pas influencés par l'irradiation, mais bien par des causes tout à fait étrangères; en effet, chez le n° IV, on peut voir dans deux numérations faites à un mois d'intervalle avant tout traitement roentgénien, des différences considérables exister dans le nombre de ces divers leucocytes; variation complètement indépendante de l'irradiation par conséquent. Les physiologistes savent, en effet, que la formule hématologique du lapin est éminemment instable; des causes minimes, jeûne, intervention chirurgicale, manipulation expérimentale quelconque, suffisent à la faire varier. On ne peut donc tirer aucune conclusion de ces constatations.

Ce qui paraît le plus net dans ces quelques examens, c'est la diminution à peu près constante et parfois considérable du taux des lymphocytes. Cela n'a rien de surprenant si l'on connaît la fragilité toute particulière de ces éléments sous l'influence des rayons X et si l'on se rend compte qu'en irradiant le thymus, on irradie aussi presque fatalement le cœur et par conséquent la masse totale du sang qui, pendant le cours de l'irradiation, traverse plusieurs fois les cavités cardiaques; il est à peu près certain que, dans les heures qui suivent une telle

irradiation, le sang ne contient plus aucun lymphocyte. Mais ce qui ressort de nos examens, c'est que, à partir du quatrième jour après l'irradiation, ces éléments, mis en circulation par les centres lymphopoiétiques (ganglions, rate), soustraits à l'irradiation, existent déjà en nombre très appréciable; au bout d'un temps variable (cinq jours pour le n° IV), le taux des lymphocytes doit revenir à la normale.

Comme conclusion, on peut dire que l'irradiation du thymus ne nous a pas permis d'établir le rôle de cet organe dans la leucopoïèse; mais, en tout cas, si son rôle lymphopoiétique éventuel est entravé par l'irradiation, il ne s'ensuit pas que l'organisme doive en souffrir, puisque, grâce aux autres centres formateurs, la lymphopénie consécutive n'est que relative et transitoire.

4° Influence sur la résistance aux infections.

La thymectomie a été considérée par certains expérimentateurs comme diminuant la résistance de l'organisme vis-à-vis des infections. Ver Eecke, Pari constatent une mortalité plus grandes par maladies intercurrentes chez les animaux opérés; les causes d'infection ont donc plus de prise sur eux; Cosentino, Paton et Goodall concluent dans le même sens. Au contraire, Mac Lennan a vu la thymectomie augmenter la résistance des animaux vis-à-vis de certaines infections.

Les faits consécutifs à l'irradiation du thymus devaient-ils nous éclairer sur ce point ? Ici encore, nous devons enregistrer des résultats qui ne nous permettent pas de prendre position, mais dont l'ensemble mérite néanmoins d'être rapporté brièvement.

Nous avons dit comment nos animaux furent à deux reprises victimes d'épizooties : en 1910, de nombreux lapins succombèrent à la coccidiose; en 1911, nos chats furent, pendant deux mois environ, victimes de la maladie infectieuse que les vétérinaires désignent sous le nom de « maladie des jeunes chats ». Voici comment se comportèrent, vis-à-vis de ces deux ordres d'infections, les animaux irradiés et non irradiés.

1° *Lapins*. — Portée A : 8 lapins, dont 3 ont été irradiés, sont contaminés simultanément par la coccidiose (1). Parmi les 5 qui ne l'ont pas été, 4 meurent spontanément entre le 8 et le 15 mai ; le cinquième est encore vivant le 10 mai, date fixée pour son sacrifice. Parmi les 3 irradiés, l'un meurt le 19 mai ; les deux autres n'étaient pas morts à cette date, fixée pour leur sacrifice. En somme, le 10 mai, tous les lapins irradiés étaient vivants, tandis que 4 des témoins sur 5 étaient morts depuis quatre jours au moins. Il semble donc que l'irradiation du thymus ait ici augmenté d'une façon assez nette la résistance à l'infection.

Portée B : 3 lapins, dont 1 seul a été irradié, meurent de coccidiose ; la mort des lapins irradiés ayant eu lieu le lendemain de la séance, il faut considérer que l'animal était déjà infecté lors du traitement, et il n'y a pas lieu de tenir compte pour lui de la roentgénisation.

Portée C : 4 lapins, dont 2 irradiés et 2 témoins ; dans chacun de ces deux groupes, un animal est sacrifié le 26 mai, et un autre meurt spontanément le 30 mai. Il y a donc ici équivalence parfaite entre les irradiés et ceux qui ne l'ont pas été.

Comme conclusions, on peut dire que la roentgénisation du thymus a été, soit indifférente (portée C), soit favori-

(1) Pour ces animaux de la même portée, vivant en contact permanent, l'invasion de la maladie est forcément simultanée, à quelques heures près.

sante (portée A) pour la résistance contre l'infection coccidienne chez le lapin.

2° *Chats*. — Un des locaux servant d'habitation à nos chats fut contaminé à la fin du mois d'avril 1911 par la portée de chats n° VIII qui, pour la première fois, introduisit la « maladie des jeunes chats » parmi nos animaux. Tous les chats qui séjournèrent dans ce local depuis cette date jusqu'au 10 juillet (en tout 15 animaux) furent contaminés sans aucune exception. Les 4 chattes adultes, mères des portées VIII, X, XII et XIV, ne furent atteintes que légèrement et guériront spontanément, la maladie semblant grave seulement pour les jeunes sujets. Parmi les jeunes, 2 individus ont été irradiés après le début de la maladie et sacrifiés au bout de quelques heures ; il n'y a pas lieu d'en tenir compte. Parmi les 9 autres, 5 ont été irradiés, 4 ne l'ont pas été. Voici les statistiques concernant pour chacun d'eux la date de début de l'affection après l'irradiation et la durée de la maladie.

Irradiés :

X/1. — Début 3 jours après irradiation. Mort en 4 jours.					
XIV/1.	—	7	—	—	6 —
XIV/2.	—	4	—	—	12 —
XIV/3.	—	4	—	—	9 —
XIV/4.	—	4	—	—	4 —

Non irradiés :

X/3. — Mort en 19 jours.	
X/1. — — en 10 jours environ.	
XII/2. — — en 10 jours —	
X/2. — Guérison. (Irradié après guérison.)	

Il découle de ces tableaux : 1° que l'irradiation du thymus n'a en aucun cas empêché l'infection, laquelle a débuté de trois à sept jours après la séance et a eu 5 fois sur 5 une issue fatale ; 2° que la mort est survenue en

quatre à douze jours chez les irradiés, alors que chez les animaux non traités elle s'est produite en dix à dix-neuf jours; chez ces derniers enfin il faut enregistrer un cas de guérison.

Ainsi, la conclusion paraît inverse de ce qu'elle était pour la coccidiose du lapin : les chats dont le thymus avait été irradié moururent tous d'une façon plus précoce que les témoins.

Il est impossible de tirer de ces faits une conclusion générale au point de vue du rôle du thymus dans la résistance aux infections : comme on le voit, suivant les animaux et la nature du germe infectieux, les résultats semblent opposés. Sans doute faut-il penser que le rôle défenseur du thymus, s'il existe, ne s'applique qu'à certaines formes d'infections à l'exclusion de certaines autres, pour lesquelles l'action de la glande pourrait même devenir inverse. C'est à cette formule mixte que nous nous arrêterons provisoirement.

CHAPITRE VIII

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES. TRAITEMENT RÖENTGÉNIEN DES ACCIDENTS DUS A L'HYPERTROPHIE DU THYMUS CHEZ L'ENFANT

Les résultats expérimentaux que nous avons exposés dans les chapitres précédents devaient nous conduire tout naturellement à leur chercher une application pratique; du moment que, par la röntgénisation, on peut obtenir une atrophie rapide du thymus, du moment que ce traitement apparaît dépourvu de toute conséquence fâcheuse sur l'équilibre physiologique et la santé générale des animaux expérimentés, il semble légitime d'utiliser ce procédé en thérapeutique humaine dans le traitement d'une affection contre laquelle le but à atteindre est précisément de réduire le volume du thymus avec le minimum de risques pour le malade. Ainsi, le traitement de l'hypertrophie du thymus par l'irradiation röntgénienne apparaît comme la conséquence logique de nos résultats expérimentaux.

Mais, avant nous, deux tentatives de cet ordre avaient déjà été faites, dont nous n'avions, du reste, pas connaissance au moment où nos travaux personnels furent entrepris.

I. Observations antérieures. — Heincke avait lui-même, dès ses premières expériences, en 1903, posé l'indication de ce traitement. Et c'est sur cette seule donnée expérimentale antérieure que Friedlander (1907), puis Myers (1908) firent les deux premières tentatives de roentgénisation thérapeutique du thymus; il faut, d'ailleurs, reconnaître que si leurs résultats furent favorables, leur technique fut des plus imparfaites, puisqu'il fallut à l'un 12 séances, à l'autre 47, pour obtenir une disparition des symptômes qui permit d'arrêter le traitement.

C'est qu'en effet, un traitement thérapeutique nouveau doit être étayé sur des données parfaitement précises, surtout lorsqu'il s'agit d'un agent aussi délicat à manier et aussi variable dans ses effets que les rayons de Röntgen; la radiothérapie, entre des mains expérimentées, fait des cures merveilleuses; une connaissance imparfaite de la technique peut, au contraire, en faire un agent meurtrier. Aussi n'est-ce pas dans les expériences de Heincke qu'on pouvait trouver les bases d'une application rationnelle de l'irradiation du thymus à la clinique; on ne trouve, en effet, dans son travail aucune expérience à longue échéance qui permette de juger de l'innocuité du traitement; aucune indication de dose, de distance, de qualité des rayons, sur laquelle on puisse établir les règles d'une thérapeutique à la fois efficace et inoffensive; et, d'ailleurs, il ne pouvait en être autrement en 1903, époque où la science radiologique était dans l'enfance, et où la radiothérapie en particulier n'avait encore donné aucun résultat. N'est-ce pas en 1904, en effet, qu'un auteur didactique pouvait écrire : « Il n'est pas possible à l'heure actuelle de trancher la question de savoir si la découverte

de Roentgen pourra servir en quelque mesure que ce soit à la guérison des maladies (1) ? »

Donc, en se basant sur des expériences effectuées à cette époque, Friedlander et Myers ne pouvaient opérer que par tâtonnements ; c'est pour cela sans doute que dans la crainte de provoquer des effets nocifs, ils agirent avec une prudence exagérée et firent des irradiations tellement minimales, que le résultat ne se fit sentir qu'au bout d'un nombre considérable de séances.

Malgré leur manque de rigueur, ces observations ont pourtant un intérêt évident, puisqu'elles ont trait à l'innovation d'une méthode dont elles enregistrent le succès. Nous allons les publier *in extenso*.

OBSERVATION I

(FRIEDLANDER, 1907, *in extenso*.)

Enfant mâle né le 3 décembre 1904, premier enfant de parents bien portants. Pas de tuberculose ni de syphilis dans les antécédents héréditaires. Accouchement normal ; l'examen fait par l'accoucheur montra un enfant d'apparence normale, pesant 6 livres 1/2. La mère ne pouvant nourrir, l'enfant fut nourri au lait de vache dilué. Je vis cet enfant pour la première fois à l'âge de 3 semaines, ayant été appelé parce que la nourriture qu'on lui donnait ne semblait pas lui profiter. Examen négatif. L'alimentation fut modifiée et on autorisa la circoncision, qui fut faite sans complication, malgré une hémorragie assez abondante.

Le 31 décembre, poids, 7 livres 4 onces ; le 7 janvier, idem. La mère note à ce moment de l'essoufflement et un bruit sifflant pendant l'inspiration

(1) LE NOIR. — Les Rayons de Röntgen ; in *Traité de pathologie générale de Bouchard*, 1904, t. VI, p. 736.

Le 9 janvier (5 semaines), apparition de dyspnée paroxystique ; pendant les paroxysmes, cyanose de la face et des extrémités supérieures. À l'examen, on note : enfant couché sur le dos, face pâle, lèvres bleues, attitude anxieuse. Température normale ; 70 respirations par minutes, avec tirage sous-costal pendant l'inspiration. Toux brève et sèche. Entre temps, paroxysme asthmatiforme, durant cinq à dix minutes. Examen des poumons négatif, sauf quelques gros râles humides aux bases, en arrière. Bruits du cœur clairs et nets.

Au dessus du sternum, on note une masse dure s'étendant à peu près à 2 centimètres de la ligne médiane sur la droite, à plus de 2 centimètres en arrière du cartilage de la deuxième côte et à 3 centimètre sur la gauche, de façon à émerger dans l'aire de la matité cardiaque.

À la palpation profonde du cou, on sent distinctement une masse ronde et ferme. Foie normal. Rate à peine palpable. Ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux de la grosseur d'un gros pois.

En présence de ce thymus hypertrophié avec stridor inspiratoire, accès asthmatiformes, cyanose, splénomégalie, adénites, mais absence de lésions cardiaques et pulmonaires, on pose le diagnostic d'état lymphatique avec hypertrophie du thymus.

La seule médication donnée alors, est : Na Br 1 *grain*.

Pendant les quelques jours suivants, aggravation progressive. Les crises augmentent de fréquence ; paroxysmes presque subintrants. Par moments, ces paroxysmes durent plus d'une heure, s'accompagnant de cyanose très marquée, laissant l'enfant complètement prostré. En effet, dans plusieurs cas, après ces paroxysmes, il semblait que la respiration voulût s'arrêter. L'enfant s'alimentait bien ; le biberon était fréquemment cassé au cours de paroxysmes. Sommeil coupé par la toux, qui reste anormale entre les paroxysmes.

Le 20 janvier (7 semaines), on note pour la première fois une matité nette dans l'espace interscapulaire droit. Dans toute l'aire de matité (1 dollar en argent), on entend un souffle

bronchique et uniquement en ce point. On attribue cette matité à l'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, le souffle étant dû à la compression de la trachée ; cette hypertrophie ganglionnaire est attribuée à l'état lymphatique. A cette époque, on donne Na I et Na Br, et applications iodées sur le thymus. Pendant les paroxysmes, inhalations d'oxygène, mais sans grand résultat. Phosphate de codéine toutes les quatre heures, à la dose de 1/400 de grain. L'effet sur la respiration ne fut pas notable. Excepté l'apparition d'œdème des mains et des pieds les jours suivants, rien de nouveau.

Le caractère désespéré de ce cas ayant été exposé aux parents, ceux-ci nous laissent le champ libre pour tenter toutes les thérapeutiques. On décide alors l'essai des rayons X.

Le 30 janvier. — Appareillage installé dans la maison : traitement effectué par le Dr Crane : enfant couché sur le dos, protégé par une lame de plomb fenêtrée, laissant le thymus à découvert. Chaque séance dure une minute, puis l'enfant est retourné, la lame de plomb placée de façon à découvrir l'espace interscapulaire et on fait une nouvelle application de 1 minute. On ne note aucun changement.

Le 1^{er} février, deuxième séance. Exposition de 3 minutes en avant et en arrière. Le jour suivant, on note plusieurs paroxysmes avec cyanose et tirage. Le 4 février, on note des signes de dilatation cardiaque. Arrêt de la codéine et institution du strophantus (1/15 de milligr.).

Le 6 février. — Circulation meilleure ; teint meilleur. Séance de 4 minutes, en avant et en arrière.

Le 8 février. — Séance de 5 minutes. L'aire de matité interscapulaire est nettement diminuée en hauteur.

Le 10 février. — Séance de 5 minutes. L'état général s'améliore décidément. Tirage moins fréquent. Paroxysmes plus courts et moins graves.

Le 12 février. — Séance de 5 minutes (7^e séance). Il n'y a plus de matité dans l'espace interscapulaire. La matité du thymus a notablement diminué de hauteur. Tirage moins fréquent. Pour la première fois, une journée se passe sans pa-

roxysmes. Séances les 15, 18, 21, 24 et 27 février. Pendant ce traitement, persistance de l'amélioration : paroxysmes moins fréquents et moins graves ; on note deux jours entiers sans paroxysmes. Plusieurs fois, l'enfant dort sans réveil d'une tétée à une autre. Le stridor inspiratoire a disparu.

Le 27 février. — Sonorité parfaite dans l'espace interscapulaire droit. L'aire de la matité thymique ne s'étend plus qu'à 1 centimètre de chaque côté du sternum. Aux bases pulmonaires, quelques râles muqueux. Pas de dilatation cardiaque. L'œdème des mains et des pieds a disparu.

Depuis cette époque, amélioration progressive. Le poids, stationnaire entre le 31 janvier et le 11 février, recommence à monter après la neuvième séance, et l'augmentation est dès lors constante et rapide. A six mois, le poids est plus du double de celui de la naissance ; à 1 an, il est plus du triple. La dentition se fit normalement et sans difficulté.

Pendant la première année, il y eut, par intervalles, un léger tirage, mais sans paroxysmes et sans cyanose. Par la suite, on ne note que des amygdalites à répétition, qui nécessitent l'amygdalectomie double, et le curettage de végétations adénoïdes (décembre 1906). En février 1907, enfant tout à fait normal. L'opération a été très bien supportée, ce qui montre une résistance au-dessus de la normale.

OBSERVATION II

(MYERS, 1908 ; *in extenso.*)

M. B..., fille unique de parents jeunes et bien portants, née le 21 juillet 1907 ; accouchement terminé par un forceps après un travail relativement court. Pas d'asphyxie ni de cyanose à la naissance ; installation rapide de la respiration. Quand l'enfant eut une semaine, on remarqua une certaine difficulté de la respiration, et on commença à entendre un bruit inspiratoire anormal. Ce bruit devient de plus en plus marqué, et la respiration plus difficile de jour en jour. A 3 ou 4 semaines, apparition d'une voussure du sternum pendant les inspira-

tions. Jusque-là, pas de vomissements, selles normales, gain de poids normal. Pas de toux ni de cyanose.

Le 13 septembre (à 8 semaines), l'enfant est vue pour la première fois; elle est bien développée, pèse 9 livres (2 de plus qu'à la naissance). Aucune cyanose; langue non chargée; pharynx normal; respiration nasale libre. Pas de masses adénoïdes. Abdomen normal; pas d'adénopathies superficielles.

L'inspection du thorax révèle une respiration laborieuse: tirage sus-sternal et épigastrique si marqué, que les deux extrémités du sternum flexible se rapprochent, formant une courbure appréciable. Par moments, le sternum semble absolument former un demi-cercle à convexité sagittale. En même temps, dépression des espaces intercostaux, de chaque côté du sternum. Le bruit inspiratoire est intense, et s'entend même dans la chambre contiguë, la porte étant close. Quand l'enfant est au repos, la respiration peut devenir normale pendant une ou deux minutes. La mère raconte que pendant un sommeil profond, l'enfant respire normalement pendant quelquefois une heure de suite, mais jamais plus longtemps. Lorsque l'enfant crie, ou est excitée par une cause quelconque, la stridence de la respiration est plus marquée; mais en aucun cas la voix ne fut rauque ou anormale, même quand la respiration était très laborieuse. L'expression de l'enfant est calme: expiration normale.

La percussion montre derrière le manubrium sternal, une masse de forme quadrilatère, s'étendant de l'articulation sterno-claviculaire droite à 2 cent. 1/2 sur la gauche, et jusqu'au premier espace intercostal gauche; le bord droit de cette masse suit le bord droit du sternum à une distance de 3 centimètres, jusqu'au troisième espace intercostal; le bord inférieur mesure 1 cent. 1/2 transversalement, et le bord gauche est formé par une ligne oblique réunissant sa terminaison avec l'extrémité gauche du bord supérieur.

En percutant cette aire, le doigt sent une résistance; en introduisant le doigt dans le creux sus-sternal, on sent une masse pendant l'expiration, mais cette exploration produit de tels troubles qu'on l'abandonne sans insister.

Les poumons semblent se dilater normalement, ; leur sonorité est normale, excepté au sommet droit, en arrière, où on trouve de la submatité ; on trouve aussi une aire de matité dans la région interscapulaire, jusque sur la droite de l'épine de l'omoplate. La respiration bruyante, entremêlée de ronchus, est entendue partout. L'enfant semble préférer le décubitus latéral droit. Le stridor s'accroît lorsqu'elle est couchée sur le dos, surtout quand la tête est en hyperextension ou en hyperflexion. Par moments, lorsque cette stridence est très marquée, le passage de la position couchée à la position assise semble causer un peu de bien-être, mais sans faire disparaître les symptômes. L'examen laryngologique fait le premier jour reste négatif ; un autre examen pratiqué quelques semaines plus tard confirma le premier...

En présence de ces symptômes, le diagnostic d'hypertrophie du thymus est posé. Encouragé par les résultats de Friedlander, on pense préférable de tenter la radiothérapie que de se décider à une opération.

Les irradiations commencèrent le 14 septembre ; tube de dureté moyenne, actionné par une machine statique. Les premières irradiations furent faites à une distance de 12 pouces, que l'on réduisit ensuite à 10 pouces. Premières expositions très courtes : 1 minute en avant et autant en arrière. Ce temps fut graduellement augmenté par la suite, et pendant la dernière partie du traitement, l'irradiation dura dix minutes en avant et cinq minutes en arrière. On fit six séances dans les onze premiers jours. Comme premier résultat, les périodes de sommeil la nuit et de respiration calme le jour devinrent plus longues.

Pour éviter les accidents, on ordonne un repos de dix jours. Mais au bout de cinq jours, la mère rapporte son enfant, disant que les accidents s'étaient accrus dès que le traitement avait cessé. A partir de cette époque, les séances furent faites chaque jour, aussi rapprochées que possible. On fit en tout 47 irradiations ; la peau ne présenta jamais qu'un érythème transitoire sur les parties irradiées.

L'amélioration fut lente, mais constante : sommeil plus tranquille, accès moins intenses, périodes de bien-être plus longues, diminution de la courbure du sternum et des dépressions sus et sous-sternales. La hauteur du thymus, indiquée par les signes physiques, diminuait constamment.

En octobre, on commença à administrer du corps thyroïde, cela dans un double but : 1° prévenir tout trouble de nutrition résultant de l'irradiation éventuelle de la thyroïde ; 2° utiliser son effet antagoniste sur le thymus signalé par Solis-Cohen. L'amélioration continua, semblant même accélérée par l'opothérapie thyroïdienne, sans qu'on puisse l'affirmer cependant.

Dernière irradiation le 11 décembre. A ce moment, l'aire de matité thymique est réduite à un triangle équilatéral d'un demi-pouce de côté derrière le manubrium ; l'aire de matité postérieure avait déjà disparu depuis longtemps. L'enfant dort tranquille la nuit et respire librement ; mais quand elle crie ou qu'on l'excite, il existe toujours une certaine stridence. L'amélioration continua après cessation des séances, et, le 11 février 1908, on écrit la note suivante :

« Enfant normal. Pas de matité thymique. Pas de courbure du sternum pendant l'inspiration. Pas de bruit inspiratoire anormal, sauf dans les efforts occasionnels. Il y a une légère tendance à la déformation en « poitrine de pigeon. »

II. La radiothérapie du thymus hypertrophié comme conséquence de nos résultats expérimentaux. — Dans les observations précédentes, les données radiologiques sont, on le voit, rudimentaires ; les auteurs se contentent de nous indiquer la durée de chaque séance, ce qui revient à dire que nous ne savons rien, puisque la notion de durée ne peut avoir une signification qu'autant qu'on connaît toutes les autres données de l'expérience concernant le courant, la nature de l'ampoule, la distance et la qualité des rayons. Ce que nous pouvons penser en

tout cas, c'est que ces irradiations ont été très faibles : l'appareillage était, en effet, incapable, en 1905 et 1907, de débiter une quantité importante de rayons en quelques minutes; d'autre part, les expositions ayant été faites sans filtre, des doses fortes auraient provoqué des accidents cutanés; enfin, le nombre de séances qui fut nécessaire prouve assez que chaque irradiation fut insignifiante, ou en tout cas insuffisante. Cela se conçoit, du reste, les auteurs ignorant alors si des irradiations fortes n'auraient pas eu de conséquences funestes.

Au contraire, nos données expérimentales personnelles sont suffisamment complètes à tous égards pour que nous puissions établir avec précision les indications, les règles, les résultats probables d'un traitement roentgénien de l'hypertrophie thymique. C'est ce que nous allons exposer maintenant. Et d'abord, une question se pose : nous détruisons par l'irradiation expérimentale le tissu thymique ; sommes-nous autorisé à priori à penser que les résultats seront les mêmes sur le thymus malade, en d'autres termes que le tissu néoformé qui constitue l'hypertrophie aura la même susceptibilité que le tissu normal ? C'est l'anatomie pathologique qui répondra à cette question.

1° L'HYPERTROPHIE DU THYMUS AU POINT DE VUE ANATOMOPATHOLOGIQUE. EST-ELLE JUSTICIABLE DE LA RADIOTHÉRAPIE ?

D'après l'important mémoire de Marfan sur la pathologie du thymus (1910), il faut considérer le terme d'hypertrophie thymique comme un nom générique s'appliquant à une série de lésions différentes susceptibles de

conditionner une augmentation de volume de l'organe; les symptômes de compression sont naturellement les mêmes pour toutes ces formes anatomiques.

La principale et la plus fréquente de beaucoup est l'*hyperplasie simple*. Le thymus hyperplasié se présente comme un organe rouge, congestionné, de consistance ferme, dont le poids dépasse 20 grammes et peut aller jusqu'à 100 grammes et au-dessus (au lieu de 5 à 10 gr., poids du thymus chez le sujet normal). L'examen microscopique montre un tissu thymique plus riche en cellules, plus tassé qu'à l'état normal; les petites cellules sont plus serrées, et aussi plus riches en protoplasma. Assez souvent, dans les mailles du réticulum, se rencontrent avec une abondance inaccoutumée les éléments myéloïdes, myélocytes, hématies nucléées; on trouve aussi des leucocytes polynucléaires, des mastzellen. Les cellules du réticulum apparaissent, en divers points, tassées sous forme d'amas ou de traînées épithélioïdes dans lesquelles on n'a pas de peine à reconnaître les figures que nous avons assignées aux corpuscules de Hassall en formation. Les corpuscules eux-mêmes présentent toutes les variétés possibles : tantôt gros et nombreux, tantôt petits et rares, ils contiennent, dans leur cavité centrale, de la substance hyaline, ou colloïde, ou graisseuse, parfois isolée des parois par une fente qui donne au corpuscule l'aspect kystique.

Ce que l'on trouve constamment, en tout cas, c'est une hyperémie notable se manifestant par l'augmentation de volume des vaisseaux, qui se montrent bourrés d'hématies; il se produit parfois, du reste, des infarctus, qui entrent en ligne de compte dans la pathogénie des accidents constatés cliniquement (apoplexie thymique).

En somme, cette forme, qui est la plus banale, nous présente un thymus avec ses éléments ordinaires, lesquels sont simplement plus abondants et plus condensés; les quelques cellules anormales mélangées à ceux-ci, et l'état congestif concomitant, sont des points secondaires qui n'entrent pas en ligne de compte pour notre point de vue particulier.

A côté de cette forme hyperplasique simple, l'augmentation de volume du thymus peut être due : 1° à des *abcès* accompagnant généralement un état infectieux grave, septicémie ou pyohémie; 2° à des *lésions spécifiques tuberculeuses* (en relation avec des lésions analogues des ganglions bronchiques) ou *syphilitiques* (par artérite ou sclérose, plus rarement par gommès); 3° à des *néoplasmes*, soit secondaires, soit primitifs (sarcomes, fibro-sarcomes, lympho-sarcomes, myxomes, épithéliomas à corps concentriques ou à globes cornés); 4° à des *kystes*, auxquels quelques auteurs ont attribué une origine hassalliennes; 5° enfin à des *lymphomes*, dans quelques cas de leucémie.

Nous ne donnons de ces diverses lésions qu'un catalogue rapide, leur étude détaillée sortant des limites de ce travail. Ce que nous voulons déterminer, c'est la question de savoir si ces données anatomo-pathologiques nous autorisent à considérer la radiothérapie comme indiquée dans tous les cas.

En ce qui concerne la forme banale, hyperplasie simple, la chose ne fait pas de doute : il s'agit d'un tissu thymique plus abondant et plus condensé qu'à l'état normal, mais, en somme, c'est du tissu thymique, et il n'y a aucune raison pour que la radiogénisation n'ait les mê-

mes effets atrophiants sur un tel tissu que sur le thymus normal; l'indication est donc formelle. En ce qui concerne les autres cas (qui sont l'exception), nous serons évidemment impuissant sur les abcès, sur les lésions tuberculeuses et syphilitiques et sur les kystes. Les tumeurs malignes, qu'elles existent au niveau du thymus ou ailleurs, sont justiciables de la radiothérapie, qui, depuis quelques années, fait merveille dans leur traitement; mais les effets de ce traitement sont généralement trop lents pour qu'on puisse, en toute conscience, espérer faire disparaître assez vite par cette méthode les troubles de compression d'origine thymique. Par contre, les lymphomes constituent le prototype des tumeurs justiciables des rayons X.

Si nous remarquons que les abcès du thymus accompagnent toujours un état général grave, septicémie ou pyohémie, dont le traitement de la lésion thymique n'amènerait pas la guérison; que les tumeurs malignes sont dans le même cas, les malades étant de toute façon, traités ou non, voués à la mort; que la tuberculose et la syphilis représentent généralement des formes latentes sans accidents aigus, ne nécessitant pas une intervention rapide et d'ailleurs justiciables (la syphilis du moins) d'un traitement médical; que les kystes enfin constituent de rarissimes exceptions, on voit qu'en somme il existe une proportion absolument minime de cas d'hypertrophie thymique curable qui ne soient pas justiciables de la radiothérapie. On peut dire que, pratiquement, tous le sont, l'hyperplasie simple constituant à elle seule la presque totalité des cas que l'on rencontre en clinique : une proportion énorme d'indications, et pas une seule contre-

indication, tel est le bilan que nous fournit l'anatomie pathologique en faveur du traitement röntgénien.

2° LES TRAITEMENTS ANTÉRIEURS DE L'HYPERTROPHIE THYMIQUE ET LEURS RÉSULTATS

Voyons maintenant quelles sont les thérapeutiques que l'on oppose classiquement aux accidents dus à l'hypertrophie thymique.

De traitement médical, il ne peut pas être question, sinon pour obtenir des effets palliatifs momentanés. Les accidents, qu'ils soient dus à l'*hyperthymie*, comme le veut Svehla, ou à la compression, sont provoqués par l'excès de volume de l'organe : il faut donc, par un procédé quelconque, réduire ce volume.

Nous ne ferons que signaler, en effet, trois sortes d'interventions qui semblent à peu près abandonnées par les chirurgiens modernes et qui avaient pour but, non pas de réduire le thymus, mais d'empêcher la compression produite par lui sur les organes voisins. Se sont : le *tubage avec un tube long*, l'*exothymopexie*, et la *résection du manubrium sternal*. On trouvera, dans l'excellente et très intéressante thèse d'Olivier, une discussion documentée sur la valeur de ces différentes interventions. La première ne peut être considérée que comme une manœuvre extemporanée destinée à parer momentanément à des accidents asphyxiques trop soudains pour laisser le temps à une intervention plus radicale. Les deux autres doivent être abandonnées, de l'avis d'Olivier, comme inefficaces, dangereuses et difficiles.

Reste la *thymectomie*, qui, ces dernières années, a donné en France, entre les mains de d'Oelsnitz, et surtout

de Veau, des résultats très encourageants. Ce qu'est cette opération au point de vue chirurgical, nous ne le dirons pas, cette question sortant absolument de notre sujet; nous renvoyons, pour cette partie chirurgicale, aux publications de Veau, Veau et Olivier, d'OElsnitz, et à la thèse d'Olivier; ce dernier se montre partisan résolu de la thymectomie, laquelle doit être, suivant lui, *subtotale* et *sous-capsulaire*. Le seul point qui nous importe est de connaître les résultats obtenus par les chirurgiens au moyen de cette opération, qui semble être actuellement la seule que l'on doive opposer à l'hypertrophie du thymus.

La statistique donnée par Olivier porte sur les 39 cas de thymectomie existant actuellement dans la science; ces 39 cas ont donné 24 guérisons et 15 morts. Sans doute, l'auteur s'applique-t-il à montrer que l'opération elle-même n'est la cause d'aucun de ces décès : 5 sont dus à l'infection de la plaie par suite du drainage (lequel est contre-indiqué) ou de la trachéotomie; 3 à un état désespéré de l'enfant, antérieur à la thymectomie; 1 à une broncho-pneumonie dix-huit jours après l'opération; 1 à une diarrhée infantile un mois après l'opération; 1 à une cause inconnue. Nous arrivons ainsi à un total de 11 décès qui, peut-être, en effet, ne doivent pas être mis sur le compte de l'intervention chirurgicale, encore que l'infection soit toujours une éventualité à redouter, même sans drainage, dans une opération de cet ordre, et que le décès de cause inconnue laisse la place à un point d'interrogation.

Mais il y a un fait sur lequel nous tenons à insister beaucoup : *c'est que les 4 cas de mort post-opératoire*

qui complètent la série sont dus à une erreur de diagnostic : on avait pris pour des thymus hypertrophiés des adénopathies trachéo-bronchiques. L'auteur, en effet, est très affirmatif sur ce point : « Les résultats opératoires sont désastreux dans l'adénopathie trachéo-bronchique. » Sur 4 opérations, 4 morts.

Voilà qui complique singulièrement la question. Car il faut bien reconnaître que, dans une foule de cas, le diagnostic entre l'hypertrophie thymique et l'adénopathie trachéo-bronchique est d'une extrême difficulté. Si nous interrogeons les auteurs les plus compétents, Marfan, Comby, Weill, il existe des cas où la question ne peut être tranchée. La radioscopie elle-même qui, d'après d'Oelsnitz, Mallavialle, montrerait une ombre très différente dans l'un et dans l'autre cas, ne semble pas donner des résultats aussi évidents ni aussi tranchés si l'on s'en rapporte aux radiographies que ces auteurs publient à l'appui de leurs dires. Du reste, la question peut être plus compliquée encore dans quelques cas : ce sont ceux où les deux affections coexistent chez le même malade. Il existe un syndrome infantile, que Paltauf a différencié sous le nom d'*état lymphatico-thymique*, et qui se caractérise précisément par l'hypertrophie de toutes les formations lymphoïdes de l'économie : ganglions, rate, amygdales, thymus. En pareil cas, bien entendu, la radioscopie elle-même est incapable de trancher le débat, car tout se fond dans une ombre médiastinale unique. Or, les résultats opératoires sont tout aussi mauvais lorsqu'on pratique la thymectomie chez un sujet présentant cette hyperplasie lymphoïde généralisée que lorsqu'on opère, du fait d'une erreur de diagnostic, un ma-

lade atteint d'adénopathie trachéo-bronchique simple (Olivier).

Un fait se dégage de ces données : c'est que la thymectomie n'est pas aussi inoffensive que veulent bien le dire ses partisans. Entre les mains du chirurgien le plus expérimenté, elle pourra être une opération meurtrière, et cela de l'aveu même de ses plus chauds défenseurs, pour peu que le diagnostic posé ait été inexact ou incomplet; et nous venons de voir que ce diagnostic est parfois impossible à préciser.

Voyons si la radiothérapie pourra nous donner des résultats aussi favorables que le traitement chirurgical sans présenter les inconvénients graves que nous venons de signaler.

3° CE QUE L'ON PEUT ATTENDRE DE L'IRRADIATION DU THYMUS AU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE

Nos expériences ont montré que la röntgénisation du thymus dans certaines conditions provoque l'involution de l'organe, bientôt suivie de sa régénération ; si l'on fait varier les conditions, en répétant les séances ou en forçant les doses, on parvient à obtenir une annihilation complète et définitive du thymus.

D'autre part, nous avons montré tout à l'heure que le thymus hypertrophié dans sa forme la plus commune est constitué par du tissu thymique sensiblement identique au tissu normal, et par conséquent doué de la même sensibilité vis-à-vis des rayons X.

Nous pouvons donc compter absolument sur la régression de l'organe hypertrophié sous l'influence du traitement röntgénien. Mais il y a plus : nous sommes en mesure d'affirmer que cette régression, si le traitement

est effectué de façon convenable, peut être obtenu très rapidement. En effet, qu'on se rappelle les données histologiques et pondérales relatées dans nos expériences : les petites cellules, c'est-à-dire, en somme, la plus grande partie du parenchyme, ont disparu du thymus au bout de quarante-huit heures lorsque la dose administrée est suffisante; le poids de l'organe à ce moment peut avoir diminué de moitié, et nous savons qu'au cinquième jour, la réduction peut atteindre 80 p. 100 du poids primitif, en d'autres termes, que le thymus se trouve alors réduit au cinquième de sa masse première. C'est dire qu'en cas d'urgence, il suffira d'employer des doses convenables (doses que nous connaissons bien maintenant) pour obtenir en deux jours des résultats appréciables, en cinq jours des résultats parfaits. Effets certains et rapides, voilà donc ce qu'on doit espérer du traitement en question s'il est bien conduit.

Enfin, il nous faut ajouter une remarque qui a bien sa valeur, lorsqu'on songe à ce que nous venons de dire des inconvénients de la thymectomie : c'est que la roëntgénisation est tout aussi indiquée et doit donner des résultats tout aussi favorables dans l'adénopathie trachéo-bronchique que dans l'hypertrophie thymique. On sait, depuis Heineke, quelle est la sensibilité extrême de tous les tissus lymphoïdes vis-à-vis des rayons X; il y a longtemps que l'on traite avec succès les lymphadénies et les hypertrophies ganglionnaires de tous ordres par la roëntgénisation. Par conséquent, il y a tout à attendre d'un traitement roëntgénien qui, loin de présenter les dangers mortels d'une thymectomie en cas d'erreur de diagnostic, ne pourra avoir que des résultats favorables dans tous les cas.

Mais une question se pose encore : d'un effet certain au point de vue des résultats à obtenir sur le thymus, la röntgénisation n'aura-t-elle pas d'effets nocifs sur la santé générale du sujet ? L'irradiation du thymus est-elle inoffensive ? Si l'on s'en rapportait à Rudberg on répondrait par la négative. Mais nous avons montré, dans notre chapitre de conclusions personnelles, par quelles fautes de technique cet auteur avait obtenu d'aussi fâcheux résultats. Nous avons puisé dans nos propres expériences des preuves certaines de l'innocuité du traitement röntgénien à condition de se conformer à un certain nombre de règles techniques qui nous sont actuellement bien connues. Nous avons montré, notamment, que la santé générale des animaux ne se ressentait en rien de ce traitement; que la courbe de leur poids ne subissait aucune perturbation appréciable du fait de l'irradiation; que la composition du sang n'était pas troublée, ou du moins que, si la formule leucocytaire pouvait présenter quelques altérations immédiates, elles étaient certainement passagères; que la résistance aux infections ne paraissait pas diminuée : légèrement augmentée dans quelques cas, légèrement diminuée dans quelques autres, elle ne présente pas de modification systématique dont on puisse tirer une contre-indication. Et, d'ailleurs, les inconvénients qui pourraient résulter de la suppression fonctionnelle du thymus par l'irradiation ne peuvent pas être pires que ceux qui seraient consécutifs à la thymectomie.

Un seul point pourrait être gênant : c'est la question de la radio-dermite possible; or, sur ce point même, toute inquiétude doit être écartée. En effet, les doses les plus

intenses, même sous forme de séances répétées, n'ont jamais donné à nos animaux autre chose que de la radio-épidermite caractérisée simplement par de la dépilation, sans aucune ulcération; cet inconvénient ne peut pas exister chez l'enfant, dont la poitrine est dépourvue de poils, et, d'ailleurs, s'agirait-il d'un adulte au thorax velu, que l'esthétique n'y perdrait rien. Ajoutons que, chez celui de nos chats qu'on laissa vivre un temps suffisant (deux mois), les poils commençaient à repousser sur la région intéressée.

Nous devons donc conclure de la façon suivante : de par nos résultats expérimentaux, l'irradiation du thymus doit provoquer l'atrophie avec ou sans régénération éventuelle, d'un thymus de volume excessif; un tel traitement se montre supérieur à la thymectomie en ce sens que, dans les cas d'adénopathie trachéo-bronchique non diagnostiquée, son influence sera salutaire là où l'intervention chirurgicale aurait eu des conséquences mortelles. Et, d'ailleurs, à résultats égaux, il n'est pas de parents qui ne préfèrent pour leur enfant, il n'est même pas de médecin qui ne préfère pour son malade un traitement radiothérapique à une opération sanglante. Quelle qu'elle soit enfin, l'irradiation thymique apparaît comme inoffensive au point de vue de la santé générale, et le traitement le plus intensif peut être subi au prix d'une radio-épidermite insignifiante, qu'on peut même éviter par une filtration suffisante.

La roentgénisation doit, en conséquence, être préférée à tout autre thérapeutique dans le traitement de l'hypertrophie thymique toutes les fois que les accidents ne seront pas d'une acuité telle qu'il soit indispensable d'agir en toute urgence.

Il y a, en effet, quelques contre-indications à l'emploi de ce traitement ; il y a d'autre part un certain nombre de règles d'ordre technique qui doivent présider à l'application du traitement que nous préconisons ; ces diverses lois, que nous sommes en mesure d'indiquer très exactement à l'heure actuelle, seront exposées à la fin de ce chapitre.

Nous allons auparavant donner les deux observations dans lesquelles le traitement en question fut, à notre instigation, appliqué avec succès par MM. Weill et Péhu. A l'époque où ce traitement fut appliqué, nous n'étions pas encore en possession de toutes les données techniques que nous avons acquises par la suite, et qui nous permettront d'indiquer à la fin de notre chapitre un posologie röntgénienne précise.

OBSERVATION III

(WEILL et PÉHU, *in extenso.*)

Il s'agit d'un enfant, V. M..., qui, à sa naissance, pesait 3.000 grammes et paraissait normalement conformé. L'accouchement avait été difficile, mais sans asphyxie. Les premiers jours se passèrent sans incident lorsque, à l'âge de 3 semaines, au moment où on l'asseyait, ce qui peut-être n'avait pas été fait, il fut pris d'une pâleur subite et intense de la face, avec menaces de syncope, qui durèrent pendant quelques secondes et, comme il est facile de le présumer, effrayèrent beaucoup l'entourage. Des accès semblables, d'une durée toujours courte se produisirent par la suite, à intervalles d'ailleurs assez éloignés : il en prit environ cinq ou six. D'ailleurs, l'entourage avait remarqué que ces crises se produisaient surtout quand on faisait pencher en avant la tête du nourrisson. C'est pourquoi on le laissa en permanence dans l'extension la plus

complète. Le petit V. M... tendait de lui-même à réaliser cette extension. Quand il était couché, il rejetait la tête en arrière, comme pour faire saillir la région cervicale antérieure.

Parfois on constata chez lui, dans le sommeil, un léger roulement ; mais il n'eut jamais de stridor caractérisé et permanent. Les parents n'observèrent non plus ni cyanose, même passagère, ni dyspnée continue ou paroxystique. Pas de dysphagie.

Quand nous le voyons pour la première fois (7 mars 1911), nous constatons que c'est un enfant assez pâle, d'état général médiocre : il ne présente aucun des signes de l'état lymphatique de Paltauf. Lors du cri, nous pûmes constater nettement l'apparition d'une tumeur sus-sternale, se montrant au moment de l'expiration, de la dimension d'une petite noisette : c'est le signe de Rehn, qui n'a peut-être pas l'importance sémiologique qu'on lui attribue en général, mais qui a cependant une certaine signification. L'examen somatique fut négatif : notamment, on ne constate aucune lésion cardiaque.

L'idée d'une hypertrophie thymique fut soulevée cependant, et nous songeâmes à l'existence d'une forme syncopale de cette affection. Ce n'est pas ainsi d'ordinaire qu'elle se traduit, mais plutôt par des manifestations respiratoires : dyspnée continue ou paroxystique. Il ne pouvait s'agir ici d'un goitre, dont l'enfant ne présentait aucun symptôme, ni d'une affection cardiaque. Notre opinion fut corroborée par la radiographie, qui montra l'existence d'une ombre nettement accrue, d'un triangle à peu près isocèle à base supérieure, donc correspondant à la situation anatomique du thymus hypertrophié.

On décida alors de le soumettre à des séances d'irradiation, d'autant que la thymectomie sous-capsulaire, en raison des tendances lipothymiques, aurait pu être fort dangereuse. La direction du traitement par les rayons X fut assurée par les soins obligeants de M. Nogier, qui appliqua au petit malade, en un mois et demi, huit fois la dose 0 du chromo-radio-mètre de Bordier, sous filtre de 1 millimètre d'aluminium électrolytique.

L'amélioration fonctionnelle se dessina rapidement ; les états syncopaux se montrèrent de moins en moins fréquents. On le remarqua à ce que, peu de jours après les premières séances, on put sans danger et sans menaces de syncope, pla-

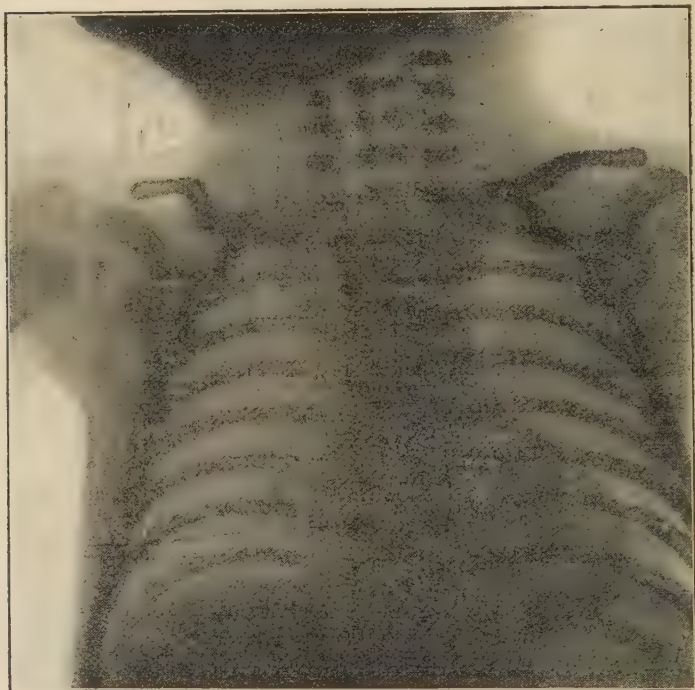


FIG. XV

Radiographie du thorax de l'enfant V. M..., obs. III (Weill et Péhu), avant toute irradiation (8 mars 1914). Cliché du Dr Nogier. Inédite.

Position ventro-dorsale. Épreuve avec écran renforceur (l'image est retournée)
Les contours du thymus et du cœur ont été silhouettés.

eer l'enfant dans la position assise. Revu le 18 mai 1911, il allait bien, ne présentait plus aucun symptôme spécial : la radiographie, pratiquée deux jours auparavant (le 16 mai) montra une diminution manifeste de l'ombre thymique.



FIG. XVI

Radiographie du thorax de l'enfant V. M... (même observation), après traitement radiothérapique (16 mai 1911). Cliché du D^r Nogier. Inédite.

Position ventro-dorsale. Épreuve sans écran renforceur. Les contours du thymus et du cœur ont été silhouettés.

OBSERVATION IV

(WEILL et PÉHU, *in extenso*.)

B... J., 1 an, n° 2678.

Antécédents héréditaires. — Le père a pris, à l'âge de 15 mois deux convulsions très fortes, qui ne se sont pas reproduites depuis ; est resté très nerveux. La mère blême un peu en parlant. La grossesse a été bonne. La mère s'est beaucoup fatiguée pendant cette grossesse. Accouchement à 8 mois sans forceps. Pas d'asphyxie à la naissance. L'enfant était très petit ; on pensait qu'il ne vivrait pas.

Antécédents personnels. — Nourri au sein. A eu, à l'âge de 1 mois, un érysipèle de la face avec fièvre. A été très malade pendant quatorze jours. A partir de ce moment, s'est bien porté pendant un an ; présente une hernie inguinale ; a une respiration bruyante depuis sa naissance, due à un cornage nasal.

Le 17 mars 1911. — Pâle et sans appétit depuis six semaines. Depuis quinze jours (à l'âge de 13 mois), a eu trois accès de suffocation, durant chacun trois minutes environ.

Toujours respiration ronflante ; est très pâle.

Traitement. — Bromure de potassium : 0,50 gr. par jour. Pulvérisations nasales de chloréthane inhalant.

Au moment des crises de suffocation : lotions à l'éponge chaude sur le devant du cou et de la poitrine ; inhalations de chloroforme.

3 avril 1911 (14 mois). — A pris une suffocation chaque semaine jusqu'au 30 mars.

Le 30 mars, suffocation forte qui dure trois minutes.

Le 1^{er} avril, suffocation très forte avec perte de connaissance durant quatre minutes.

Le 2 avril, nouvelle suffocation moins forte.

Les suffocations ont toujours lieu le jour, à l'état de veille, n'ont jamais été observées pendant le sommeil ou au réveil. La suffocation du 2 avril a été suivie d'un hoquet qui a duré.

dix minutes. L'enfant est toujours très pâle. Le ronflement a cessé assez rapidement à la suite du traitement nasal.

L'examen est très difficile ; l'enfant crie tout le temps. Cependant, on constate une matité nette au niveau du manubrium et pendant l'expiration un gonflement au niveau de la fourchette sus-sternale (signe de Rehn).

Une radiographie faite le 4 avril par M. Nogier montre une ombre anormale de la région supérieure du médiastin antérieur.

M. Nogier fait six irradiations röntgésiennes sur le cou de l'enfant et applique une dose intermédiaire entre O et I du chromoradiomètre de Bordier, sous filtre de 1 millimètre d'aluminium électrolytique, le 5 avril, le 10 avril, le 24 avril, le 23 mai et le 12 juin.

Le 29 juin, une nouvelle radiographie montre un thymus notablement diminué, pareil à celui d'un enfant de 17 mois.

Entre le 5 et le 10 avril, c'est-à-dire entre les deux premières irradiations, l'enfant a pris deux suffocations très courtes.

Vers la fin d'avril, il se met à tousser et à partir du 1^{er} mai présente de véritables quintes de coqueluche, fréquentes surtout la nuit, et suivies souvent de vomissements.

La température se tient autour de 38°. L'enfant a percé une dent au même moment. Il est très pâle et ne veut pas manger.

La coqueluche traitée par l'antipyrine et l'æthone, cède vers le 15 mai.

Une irradiation faite en pleine coqueluche le 6 mai n'amène aucun incident.

Chose curieuse, pendant les quinze jours que la toux a été franchement coquelucheuse, il n'y a eu aucune crise de suffocation.

A partir du 15 mai, neuf jours après la quatrième irradiation, les crises reviennent plus fréquentes que jamais, jusqu'au nombre de trois par jour.

Elles reviennent tous les jours, sont très fortes, et durent parfois cinq minutes. Cette situation se prolonge jusqu'au 29 juin, date à laquelle le thymus a repris ses dimensions

normales sur l'image radiographique. Comme antérieurement, il n'y a jamais eu de suffocation la nuit, ce qui exclut très nettement toute origine nasale de la crise.

L'enfant, traité par le fer et la moelle osseuse, a repris un peu de couleurs. Il a, fin juin, quatorze dents. A ce moment, il est très agacé, crie tout le temps pendant l'examen, se débat, se met à tousser en coqueluche.

En juillet, les crises sont toujours très rapprochées, très fortes, s'accompagnant de perte de connaissance. Les suffocations durent deux minutes et s'accompagnent d'éclampsie, les yeux sont réversés, les membres tordus.

L'enfant perce une dent fin juillet, vers le 1^{er} août.

Au mois d'août, les suffocations se raréfient et ne se produisent plus qu'après une contrariété.

Elles cessent complètement à partir du 10 septembre. Actuellement, 13 novembre, l'enfant présente nettement des signes d'arrêt de développement cérébral. Il est agité, crie et trépigne quand on ne fait pas ce qu'il veut. Il comprend ce qu'on lui dit, mais ne parle pas, ne peut pas articuler ; il se contente de dire ah ! ah ! Or, il a actuellement 23 mois et un frère plus âgé et normal parlait à 18 mois.

Il n'est pas douteux que les irradiations roentgéniennes ont assez rapidement réduit le volume du thymus. Mais il ne semble pas que cette atrophie ait modifié les crises de suffocation présentées par l'enfant. Elles n'ont jamais été aussi fortes et aussi fréquentes qu'en juillet, alors que la dernière irradiation date du 12 juin, et que la radiographie du 29 ait témoigné de la présence d'une ombre normale dans la région du médiastin. Bien plus, aux suffocations pures parues jusque-là, se sont associés des phénomènes éclamptiques et quand, après le 10 septembre, il n'y eut plus ni paroxysme dyspnéique, ni éclampsie, l'enfant a gardé des troubles nerveux qu'on peut rattacher à des lésions cérébrales, retard de langage, agitation, impulsions violentes.

Ces deux observations montrent les effets favorables obtenus dans deux cas d'hypertrophie thymique par des

séances faibles de radiothérapie, au nombre de 8 pour un cas, de 6 pour l'autre. Chez les deux sujets, l'ombre radiographique constatée avant le traitement se montra considérablement réduite après, ainsi que le montrent nettement les deux clichés que nous publions pour illustrer le premier de ces cas: au point de vue fonctionnel, le premier malade fut *guéri* par la radiothérapie; chez le second, les résultats furent masqués par une coqueluche intercurrente, mais s'affirmèrent favorables par la suite.

Et cependant, on doit pouvoir, nous en avons maintenant la conviction, obtenir des résultats plus rapidement décisifs; ce n'est ni en 47 séances comme Myers, ni en 12 comme Friedlander, ni même en 8 ou 6 comme M. Nogier dans les observations ci-dessus, que l'on doit faire cesser les accidents. Voici comment, en nous basant sur l'ensemble de nos expériences, doit désormais être compris ce traitement.

4° RÈGLES A SUIVRE POUR LE TRAITEMENT ROENTGÉNIEN DE L'HYPERTROPHIE THYMIQUE.

a) *Dosage*. — Il est de toute nécessité de doser la quantité totale de rayons administrés; nous avons longuement insisté ailleurs sur l'inanité de la notion de *durée*; nous avons dit que, dans des temps identiques, une irradiation peut être absolument insignifiante et sans effets, ou, au contraire, beaucoup trop forte et dangereuse, suivant les conditions de l'appareillage. D'autre part, nous savons maintenant très exactement quelle est la dose qui nous sera nécessaire et suffisante pour obtenir le résultat voulu. Pour que la dose appliquée soit efficace et ne soit pas excessive, il est donc indispensable de la mesurer, et

pour cela il conviendra d'employer le radiochromomètre de Bordier, qui, malgré ses imperfections, est encore le meilleur des instruments de mesure que l'on possède actuellement; nous pourrons, grâce à lui, limiter l'irradiation au minimum nécessaire à chaque cas particulier.

b) *Localisation*. — Les rayons doivent être dirigés sur le thymus, et sur lui seul; ce n'est qu'à ce prix que nous avons évité, chez nos animaux, les accidents graves provoqués chez Rudberg par une irradiation généralisée à tout le corps ou même simplement trop large. La localisation peut être effectuée au moyen de diaphragmes imperméables, de plaques métalliques découpées en plomb ou en étain, ou de lames de caoutchouc plombé, dans lesquelles on pratiquera une ouverture juste suffisante pour laisser à découvert la surface de projection du thymus sur la paroi thoracique antérieure. Ces plaques localisatrices seront maintenues sur la paroi du sujet au moyen de bandelettes de leucoplaste. Pour la localisation, la radiographie préalable sera du plus grand secours en permettant de connaître, dans chaque cas particulier, les contours exacts de l'organe à irradier; contours qui se rétréciront par la suite, et que l'on suivra soigneusement par la radioscopie, de façon à modifier en conséquence l'ouverture du localisateur si l'on doit répéter les séances.

c) *Filtration*. — Il faut à tout prix éliminer les rayons mous : nous avons vu que la filtration des rayons à travers une lame d'aluminium de 2 millimètres permettait d'éviter la radio-dermite chez nos chats, même lorsque la survie était largement suffisante pour que cette lésion

ait eu le temps de se développer si elle avait dû le faire. Pourtant, nous avons constaté quelquefois de la radio-épidermite de la région irradiée; si, donc, nous voulons obtenir une intégrité absolue de la peau, et même de l'épiderme, il faut filtrer davantage. Nous conseillons d'employer des lames de 3 et même de 4 millimètres d'aluminium, qui seront, soit posées sur l'ouverture de la lame protectrice, soit, ce qui est préférable, adaptées à l'ampoule elle-même; ce dernier procédé est plus sûr, car il élimine la possibilité d'une chute du filtre au cours des mouvements que pourrait faire l'enfant.

d) *Distance*. — Evidemment, l'idéal serait d'agir de très près : c'est ainsi que l'on obtiendrait le maximum d'effets dans le minimum de temps. Malheureusement, la chose est rendue impossible par les mouvements du sujet. On ne peut pas, en effet, maintenir un enfant en l'attachant sur une table d'expériences comme un animal de laboratoire; le maintien du sujet doit forcément être fait de façon plus douce, de préférence par les mains d'un ou de deux assistants; dans ces conditions, on ne pourra pas empêcher que l'enfant ne se débatte un peu, d'où interdiction de placer l'ampoule trop près du thorax. D'ailleurs, les données dosimétriques du radiochromomètre seront d'autant plus justes que l'ampoule sera plus éloignée. En effet, la dose indiquée par la pastille est la dose reçue *par la peau*; plus l'anticathode est loin, et plus la distance fixe qui sépare la peau du thymus tend à devenir négligeable par rapport à la distance totale. Nous conseillons donc de placer le verre de l'ampoule à 20 centimètres environ de la peau, ce qui, pour une ampoule

de 10 centimètres de rayon, met la distance focale à 30 centimètres.

e) *Appareillage.* — De toutes ces données, il ressort que l'appareillage doit être extrêmement puissant. Il faut, en effet, administrer une dose efficace à travers un filtre épais, à une distance relativement considérable, et dans un temps aussi bref que possible. Toutes ces conditions exigent une instrumentation de premier ordre, beaucoup plus puissante que ne le sont les installations ordinairement usitées pour la radiographie, la radioscopie et la radiothérapie superficielle; c'est un point sur lequel il convient d'insister, car on pourra s'exposer, par l'emploi des appareillages ordinaires, à de graves mécomptes.

f) *Indications, contre-indications et posologie.* — Et maintenant, il nous faut conclure par un aperçu pratique dont le point de départ sera puisé dans le malade lui-même.

Tous les cas d'hypertrophie thymique doivent-ils être traités par la roentgénisation ? Non, sans doute. Nous ne voulons pas plus faire ici une étude détaillée du syndrome clinique de l'hypertrophie du thymus, que nous n'en avons fait une de la thérapeutique chirurgicale qu'on a coutume de lui opposer. Cette étude de pathologie pourrait constituer à elle seule un volumineux mémoire. Il nous suffira de rappeler les quelques formes cliniques de cette affection et de voir quelles indications on pourra tirer de chacune d'elles au point de vue particulier qui nous intéresse.

On connaît d'abord la *mort subite* par hypertrophie

thymique, survenant sans prodromes. Il suffit de la signaler : il est bien évident que la thérapeutique, quelle qu'elle soit, n'a rien à faire avec cette forme foudroyante qui ne laisse à aucun traitement le temps d'intervenir.

Il existe, d'autre part, une *forme latente*, qui ne provoque pas d'accidents de compression, et que l'on reconnaît seulement par les signes objectifs (percussion, radioscopie). Le plus souvent, cette forme serait déterminée par la syphilis et la tuberculose (Marfan), et le traitement médicamenteux est seul indiqué en pareil cas.

Restent alors les formes qui provoquent des accidents de compression : cyanose ou suffocation. Ici, une subdivision s'impose. Parfois, les accidents revêtent une telle soudaineté et une telle violence, qu'une intervention immédiate apparaît de toute urgence; ce sont ces cas où l'enfant, sans aucun prodrome, est pris brusquement d'une crise de dyspnée terrible, avec tirage sus et sous-sternal, stridor, cyanose ; on a l'impression que le malade va être emporté en quelques minutes si l'on n'extirpe pas immédiatement l'organe compresseur. Ici, nous laissons au chirurgien le soin d'intervenir; ces cas ne sont pas de notre ressort, car ils ne nous laisseraient pas le temps d'obtenir un résultat suffisant. C'est alors que l'opération sanglante restera l'indication de choix, et de préférence, si nous en croyons Veau et Olivier, la thymectomie, qui est la plus efficace et la plus rapide.

Et encore devons-nous attirer l'attention sur un procédé grâce auquel la radiothérapie, même dans ces cas suraigus, pourrait être employée. Nous pouvons en deux jours, en cas de nécessité, obtenir une diminution déjà considérable du thymus, ainsi que nous allons le dire.

L'important est de pouvoir attendre quarante-huit heures. Ne pourrait-on pas, dans ces cas d'extrême urgence, pratiquer le traitement palliatif immédiat au moyen du tubage avec un tube long et pratiquer aussitôt une séance radiothérapique intensive ? Le tube représenterait ici un procédé d'attente; il resterait en place deux jours, ou trois au maximum, jusqu'au moment où l'atrophie röntgénienne se serait manifestée.

En tout cas, si nous éliminons ces trois formes : lente, foudroyante, suraiguë, nous pouvons dire que le traitement röntgénien devra être préféré à tout autre.

Comment l'emploierons-nous ? Ici, nous devons considérer deux cas différents, pour chacun desquels l'allure du traitement sera variable :

α. — Il existe des cas aigus. Ce sont ceux où des accès, analogues à ceux de la forme suraiguë, mais moins violents cependant, surviennent chez le malade, sans que la vie paraisse courir un danger immédiat. Ici, les accidents sont graves, mais non pas menaçants; on a quelques jours devant soi pour obtenir la sédation des phénomènes, sans qu'une issue fatale soit à redouter. En pareil cas, il faut se hâter, mais la radiothérapie doit suffire. On donnera une dose unique correspondant à la teinte II du chromomètre de Bordier sous 3 millimètres d'aluminium; il ne faut guère espérer obtenir ce résultat en moins de trente à quarante-cinq minutes, même avec un appareillage puissant. En cas de nécessité, on pourra fragmenter la dose et l'appliquer en plusieurs fois dans un laps de temps de quelques heures. L'effet favorable doit se manifester dès le second jour (voir nos expériences) et atteindre son maximum avant la fin de la première semaine.

Le retour des accidents serait imputable à une régénération complète, hypertrophique, qui se manifesterait alors au bout de trois à quatre semaines; mais il est peu probable qu'un pareil fait se produise. On ne voit pas pourquoi un thymus hypertrophié, dont on aurait provoqué l'involution, se régénérerait sous la forme hypertrophique; il y a bien des chances pour que cette régénération n'édifie qu'un thymus de dimensions normales. Néanmoins, par mesure de précaution, on pourrait, vers le vingtième jour, donner une dose correspondant à la teinte I de Bordier, dans les mêmes conditions d'application. D'ailleurs, le contrôle fourni par les radiographies successives est le meilleur moyen de suivre l'involution et la régénération du thymus.

β. — S'il s'agit d'un cas *subaigu* ou *chronique*, d'une de ces formes où les accès dyspnéiques ou cyanotiques sont espacés et modérés, sans accidents menaçants (comme ce fut le cas dans les quatre observations que nous avons publiées), il serait plus commode de procéder par doses faibles (teinte 0 de Bordier), espacées de huit jours, avec contrôle radiographique. Nous pensons qu'en cinq séances de ce genre, le résultat doit pouvoir être obtenu : en tout cas, comme rien ne presse, il n'y a pas d'inconvénient à en employer davantage, et le nombre des expositions nécessaires n'excèdera jamais 6 ou 8.

Il ne paraît pas utile, du reste, de chercher à produire une annihilation totale du thymus en employant, chez l'enfant, des doses proportionnelles à celles que nous avons utilisées chez le chat. Ce qu'il faut, c'est faire diminuer le thymus, et non le détruire; de même que les chirurgiens préconisent la thymectomie subtotale, nous

devons chercher à obtenir une destruction incomplète. Nous ne savons presque rien de la physiologie de cet organe, mais sa fonction, pour être tellement obscure qu'elle nous échappe encore, existe à coup sûr, et nous ne nous reconnaissons pas le droit d'en priver l'organisme par une intervention trop radicale.

CONCLUSIONS

I. — Grâce aux derniers perfectionnements de la technique radiologique, on peut provoquer dans le thymus, par la roëntgénisation, des modifications dont l'étude éclaire d'un jour nouveau l'histologie et l'histophysiologie de cet organe, et qui avaient échappé en partie à nos prédécesseurs (Rudberg, Aubertin et Bordet), ou avaient été inexactement interprétés par eux, à cause de diverses lacunes de technique que nous avons comblées (puissance de l'outillage; filtration, localisation, dosage des irradiations.)

II. — Les modifications produites par une irradiation moyenne (teinte III du radiomètre de Bordier), localisée au thymus, et filtrée à travers 1 m.m. d'aluminium environ, présentent deux phase : une phase d'involution durant environ deux semaines, une phase de régénération ayant sensiblement la même durée.

III. — L'involution est caractérisée par les phénomènes suivants : pycnose des petites cellules thymiques et résorption de leurs débris par les cellules du stroma; densification du stroma et hypertrophie énorme des corpuscules de Hassall; élargissement des espaces conjonctifs et invasion de ces espaces par des éléments variés : trame conjonctive, souvent infiltrée d'œdème, leucocytes

de tous ordres, tissu lympho-myéloïde; enfin, envaissement du parenchyme par des tractus de sclérose issus de la basale périlobulaire. A ce moment, le thymus peut être réduit à moins du dixième de sa masse primitive.

IV. — La régénération s'effectue pour les petites cellules et les cellules du réticulum, par prolifération mitotique des quelques éléments restés intacts; les corpuscules de Hassall géants se résorbent rapidement; les lobules reprennent progressivement leur volume tandis que les espaces conjonctifs se vident et au trentième jour le thymus est revenu à la normale.

V. — On peut parvenir par une irradiation intense ou par des irradiations répétées à produire une annihilation définitive du thymus.

VI. — L'involution roentgénienne du thymus ne diffère pas essentiellement, quant au processus histologique, des involutions dues à d'autres causes : âge, inanition, maladies cachectisantes. Une maladie grave survenant chez un animal dont le thymus a été irradié accélère et intensifie l'involution, retarde ou empêche la régénération, mais n'apporte aucun changement qualitatif dans le processus.

VII. — L'étude du thymus irradié conduit aux conclusions *histologiques* suivantes :

a) Les *petites cellules thymiques* se multiplient dans les régions périphériques de la corticale, siège exclusif des karyokinèses; leur façon de réagir vis-à-vis des rayons X conduit à penser que sur un thymus donné, les petites cellules sont d'autant plus âgées qu'on se rapproche da-

vantage du centre du lobule. Il existe donc une évolution constante des petites cellules de la périphérie vers le centre.

b) Les *cellules du stroma* sont de nature épithéliale, conformément aux données histologiques les plus récentes (Hammar); en faveur de cette théorie plaident : 1° l'aspect épithélial que reprend le stroma dès qu'il est débarrassé (par l'irradiation) des cellules lymphoïdes qui l'encombrent; 2° l'impuissance dans laquelle il est d'édifier des fibres collagènes, ainsi que le prouve l'origine extra-lobulaire de la sclérose qui envahit le parenchyme vers le douzième jour, et à laquelle le stroma reste étranger.

c) Les *corpuscules de Hassall* résultent de l'agglomération et de la dégénérescence de cellules du stroma vieilles; on les voit s'accroître constamment à la périphérie par l'apport de nouvelles cellules, et se résorber au centre par la filtration centrifuge de la substance colloïde qui résulte de la fonte de ces cellules.

Toutes les cellules du stroma sont destinées à disparaître dans un corpuscule de Hassall. Ces formations ne sont donc pas des résidus fixes du thymus embryonnaire, mais des organes soumis à une évolution incessante; il se forme et il disparaît constamment des corpuscules de Hassall dans le thymus.

d) Les karyokinèses du stroma se trouvant à la périphérie du lobule, et l'aboutissant ultime des cellules du stroma (corpuscules de Hassall) existant à son centre, on est conduit à admettre pour elles comme pour les petites cellules, une évolution centripète continue. L'hypertrophie des corps concentriques qui se rencontre dans

toutes les formes d'involution thymique témoigne simplement d'une accélération de cette évolution.

e) L'histophysiologie du lobule thymique est donc la suivante: Multiplication de tous les éléments (réticulaires et lymphoïdes) aux confins du lobule; acheminement des uns et des autres, intimement unis, vers la médullaire; à la frontière cortico-médullaire, exode des petites cellules qui rencontrent là des capillaires abondants et s'y précipitent; continuation du trajet centripète des cellules du stroma et d'un nombre restreint de petites cellules (d'où l'aspect moins dense de la médullaire). Dans la médullaire, les éléments arrivés à maturité disparaissent, les cellules du stroma dans les corpuscules de Hassall, les petites cellules d'une façon indéterminée, probablement dans les vaisseaux.

f) Sur le thymus irradié on peut enfin mettre en évidence de façon particulièrement nette une membrane basale périlobulaire, de nature conjonctive, mal étudiée jusqu'ici, qui se réfléchit au niveau des vaisseaux pénétrants et les accompagne tout le long de leur trajet intralobulaire. Les reflets de cette basale représentent dans le lobule normal les seuls éléments de nature collagène.

VIII. — *Au point de vue physiologique*, l'étude radiologique montre :

1° Que l'involution physiologique n'est pas aussi précoce que le veulent les classiques, puisque chez un animal adolescent l'involution expérimentale est encore suivie de régénération;

2° Que la santé générale et la courbe de poids des animaux ne sont nullement troublées par l'irradiation du thymus;

3° Que la composition du sang n'en est pas modifiée, du moins de façon durable ;

4° Que la résistance aux infections, semblant tantôt augmentée, tantôt diminuée, ne subit en somme pas de modification marquée ;

5° Qu'en définitive, ce traitement apparaît comme tout à fait inoffensif.

IX. — En conséquence, la radiothérapie du thymus, aussi efficace et moins dangereuse que la thymectomie, paraît être le traitement de choix de l'hypertrophie thymique chez l'enfant. Deux observations antérieures et deux observations où le traitement fut institué sur nos conseils, en font foi. Seuls les cas suraigus avec accidents immédiatement menaçants resteront justiciables de la seule chirurgie. Si l'on opère dans des conditions techniques convenables d'appareillage, de dose, de filtration, de localisation, une seule séance suffira pour obtenir des résultats déjà sensibles au bout de deux jours pour les cas aigus ; les cas subaigus et chroniques seront de préférence soumis à des séances plus légères et plus répétées.

Vu

Vu :

Le Président de la thèse,

Le Doyen,

J. RENAUT.

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 16 janvier 1942.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

La bibliographie du thymus est énorme. Un index considérable est annexé au récent travail de HAMMAR. : Fünfzig Jahre Thymusforschung. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. XIX, 1909*. Cet index comprend plus de 700 indications. Nous y renvoyons le lecteur; seules les publications qui ne sont pas comprises dans l'index de Hammar figureront dans la liste qui va suivre, laquelle doit être considérée comme un complément du dit index.

ANDERSON. — On the relationship of the thymus to the sexual organs. *Journ. of physiology*, 1904, p. 222.

AUBERT. — Physiologie normale et pathologique du thymus. Thèse de Paris, 1908-1910.

AUBERTIN et BONNET. — Action des rayons X sur le thymus. *Arch. des mal. du cœur et des vaisseaux*, juin 1909, p. 321.

BASCH. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Ueber die Beziehung der Thymus zum Nervensystem. *Jahrb. f. Kinderheil.*, Bd. 18, p. 668.

BEAUJARD. — Traitement de la leucémie par les rayons X. Thèse de Paris, 1904-1905.

BÉCLÈRE et PIGACHE. — Action des rayons de Röntgen sur les corpuscules de Hassall. *Bull. et mém. de la Soc. anat. de Paris*, 1911.

BLUMENREICH. — Ueber die Thymus-Dämpfung. *Virchow's Archiv.*, CLX, 1900, p. 35.

BONNET. — Thymus et mort subite. *Province méd.*, 1899, pp. 421, 435, 445.

- COMBY. — L'hypertrophie du thymus et son traitement. *Arch. de méd. des enfants*, novembre 1909.
- CRUCHET. — Considérations sur l'anatomie macroscopique du thymus chez l'enfant. *Revue mens. des mal. de l'enfant*, septembre 1901.
- DENECKE. — Zur Druckwirkung der Thymus. *Deutsche Zeitschr. f. Chirur.*, mai 1909.
- D'OELSNITZ. — Les signes cliniques de l'hypertrophie du thymus. *Arch. de méd. des enf.*, mars 1911 et *Presse médicale*, 1910, p. 269.
- D'OELSNITZ et PRAT. — Suffocation par hypertrophie du thymus; opération; guérison. *Soc. de pédiatrie*, 19 oct. 1909.
- DUSTIN. — Les greffes thymiques. *Comptes rendus de l'Assoc. des anatom.*, Congrès de Paris, 1911, p. 10.
- FARINI et VIDONI. — Azione degli estratti di tiroide, delle soluzioni di tiroidina, degli estratti di timo sul sistema circolatorio. *Lo Sperimentale*, 1908, p. 721.
- FISCHL. — Ueber die Folgen der Thymusauschaltung bei jungen Hühnchen. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 1907, n° 7.
- FRIEDLANDER. — Status lymphaticus and enlargement of the thymus with report of a case successfully treated by the X ray. *Arch. of Pediatrics*, juillet 1907.
- GLEYS. — Glande thyroïde et thymus. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 66, p. 1017.
- GOUIN et AUDOUARD. — Fonctions du thymus chez les bovidés. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 60, p. 342.
- HALLION et MOREL. — L'innervation vaso-motrice du thymus. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 novembre 1911.
- HAMMAR. — Fünfzig Jahre Thymusforschung. *Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. XIX, 1909. (Voir l'index bibliographique avant et après le mémoire.)
- Zur gröberen Morphologie und Morphogenie der Menschen-thymus. *Anat. Hefte*, 1911; Abt. I, Bd. 43, p. 201.
- HEINEKE. — Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. *Münch. med. Wochenschr.*, 1904, n° 31.
- Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. *Münch. med. Wochenschr.*, 1903.
- JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT. — Modifications du poids du thymus après thyroïdectomie chez le lapin. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 66, p. 942.

- JOLLY et LEVIN. — Sur les modifications histologiques du thymus à la suite du jeûne. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 novembre 1911.
- JONSON. — Studien über die Thymus involution. Die accidentelle Involution bei Hunger. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1909, p. 390.
- KLOSE et VOGT. — Les suites éloignées de l'extirpation du thymus. 39^e Congrès de la Soc. allem. de chirurg., 1910.
- KRAUSE et ZIEGLER. — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. *Fortschritte auf. d. Gebiete der Röntgenstr.*, 1906-1907, p. 126.
- LENORMANT. — L'hypertrophie du thymus. Son importance en chirurgie. *Journ. de chirur.*, juin 1909.
- R. LÉPINE. — De l'action des rayons de Röntgen sur les organes profonds. *Semaine médicale*, 16 août 1905.
- LETULLE et NATTAN-LARRIER. — Identification de certains éléments constitutifs du thymus. Le corpuscule de Hassall. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 54, p. 485, 3 mai 1902.
- LUCIEN et PARISOT. — Le rôle du thymus dans certains états pathologiques d'après les données anatomo-cliniques et physiologiques récentes. *Gaz. des hôp.*, 21 avril 1910.
- Le thymus dans les maladies de la première enfance. *Revue de méd. de l'Est*, mai 1910.
- MALAVIALLE. — Les éléments de diagnostic clinique de l'hypertrophie du thymus. Thèse de Montpellier, 1910-1911.
- MARFAN. — Pathologie du thymus. *Arch. de méd. des enfants*, novembre 1910.
- P. MARIE. — Sur la reviviscence du thymus dans certaines affections présentant des altérations du corps thyroïde ou de quelques autres glandes vasculaires sanguines. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 7 février 1893, p. 136.
- MATSUNAGA. — Ueber die parenchymatösen Lymphgefäße der Thymus. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1910 ; *Anat. Abt.*, p. 28.
- MENDEL. — Thymusdrüse und Rachitis. *Münch. med. Wochenschr.*, 28 janvier 1902, p. 134.
- MÉRY et PARTURIER. — *Soc. de pédiatrie*, 16 février 1909.
- MOIZARD. — L'hypertrophie et la chirurgie du thymus. *Arch. de méd. des enfants*, novembre 1909.
- MORQUIO. — Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et épileptiformes. *Arch. de méd. des enfants*, 1901, p. 467.

- MYERS. — Congenital laryngeal stridor apparently due to an enlarged thymus gland. *Arch. of pediatrics*, août 1908.
- NATHAN. — Traitement de l'arthrite déformante par le thymus. *Bull. de thérapeut.*, 8 nov. 1910.
- OLIVIER. — Anatomie topographique et chirurgie du thymus. Thèse de de Paris, 1911-1912.
- PAPPENHEIMER. — *Journal of medical research*, janvier 1910.
- PARI. — Sur la cause de la mort des grenouilles privées de thymus. *Arch. ital. de biologie*, 1906, p. 225.
- PARISOT. — Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle. *Bull. de la Soc. de biol.*, t. 64, p. 749.
- A. PIC. — Un nouveau cas d'hétérotaxie splanchnique totale avec persistance du thymus. *Province médicale*, 1895, p. 530.
- PIERRUGUES. — Les signes cliniques et le traitement de l'hyperthrophie du thymus. Thèse de Montpellier, 1909-1910.
- PIGACHE et BÉCLÈRE. — Kystes ciliés du thymus. *Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris*, 1910. (Voir BÉCLÈRE et PIGACHE.)
- PIGACHE et WORMS. — Les dégénérescences cellulaires du thymus. *Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris*, novembre 1910, p. 854.
- Etat histologique du thymus après la thyroïdectomie. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1909.
 - Considérations sur l'état histologique du thymus. *Arch. d'Anat. microsc.*, 1910, p. 308.
 - Circulation du lobule thymique. *Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris*, novembre 1910.
- PRENANT. — Article Thymus. *Traité d'Histologie*, Paris, 1910, p. 844.
- QUADRONE. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Röntgenstrahlen. *Centralbl. f. innere Med.*, 27 mai 1905, p. 251.
- REGAUD. — Lésions déterminées par les rayons de Röntgen et de Becquerel-Curie dans les glandes germinales et dans les cellules sexuelles chez les animaux et chez l'homme. *Annales d'électrobiologie et de radiologie*, août 1908.
- REGAUD et CRÉMIEU. — Evolution des corpuscules de Hassall dans le thymus xénotransplanté du chat. I. Mécanisme de l'accroissement de ces corpuscules. *Bull. de la Soc. de biol.*, 28 oct. 1911.
- II. Régression, instabilité, signification de ces corpuscules. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 nov. 1911.

- REGAUD et CRÉMIEU. — Sur les modifications provoquées par la roentgénisation dans le tissu conjonctif périlobulaire du thymus chez le chat. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1911, p. 501.
- Sur l'involution du thymus produite par les rayons de Röntgen. Résultats expérimentaux. Déductions thérapeutiques. *Lyon médical*, 7 janvier 1912.
- ROBINSON. — La mort subite des enfants par le thymus et dans l'anesthésie chloroformique. *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 9 décembre 1907, p. 1229.
- SCHARENBERGER. — Des accidents asphyxiques d'origine thymique. Thèse de Lyon, 1909-1910.
- SIMON et D'ÖLSNITZ. — Mort subite par hypertrophie du thymus. *Soc. de pédiatrie*, 10 janvier 1902.
- SINNHUBER. — Ueber die Beziehung der Thymus zum Kalkstoffwechsel. *Zeitschr. f. Klinische Medizin.*, 1904, p. 38.
- U. SOLI. — Influenza del timo sul ricambio del calcio nei polli adulti. *Pathologica*, 1911, p. 57.
- Comment se comportent les testicules chez les animaux privés de thymus. *Arch. ital. de biol.*, t. 47, 1907, p. 115.
- Modifications de développement des os chez les animaux privés de thymus. *Arch. ital. de biol.*, t. 52, 1909.
- Influenza del timo sullo sviluppo scheletrico. *Archivio di ortopedia*, 1909 ; n° 1, et *Atti della Soc. Ital. di Patol.*, 6° Réunion ; Modène, 1909.
- STÖHR. — Ueber die Abstammung der Kleinen Thymusrindenzellen. *Anat. Hefte. Abt. 1* ; p. 165.
- SYEHL. — Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der inneren Secretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, 1900, p. 321.
- TINIER (Léon). — Les glandes juxta-thymiques de l'enfant. *Congrès de méd. de Budapest*, 1909.
- TINIER et M^{lle} FELDZER. — La régression pathologique du thymus dans le jeune âge. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1910.
- TOURNEUX et HERMANN. — Article Thymus. *Diction. des sc. méd. de Dechambre*.
- VEAU. — Rapport sur la chirurgie du thymus. *C. R. de l'Assoc. franç. de pédiatrie*, 1910, p. 77.
- VEAU et OLIVIER. — Chirurgie du thymus. *Arch. de méd. des enfants*, nov. 1909.
- Ablation du thymus. *Presse médicale*, 9 avril 1910, p. 257.

WEILL (E.). — Fonctions du thymus. *Congrès de l'Assoc. franç. de pédiatrie*, Paris, 1910.

— Fonctions du thymus. *Lyon médical*, 20 nov. 1910, p. 847.

WEILL et PÉHU. — Sur deux cas d'hypertrophie thymique traités avec succès par la radiothérapie. *Lyon médical*, déc. 1911, p. 1448.

WEYMEERSCH. — Lésions du thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum thymotoxique. *Bull. de la Soc. des sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1908, n° 16.

WILCOX. — Thymic opotherapy. *Boston med. and surg. journ.*, 1908, p. 210.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	5
CHAPITRE PREMIER. — Le thymus, principalement celui du chat, au point de vue anatomique et histologique	11
I. <i>Situation et configuration générale</i>	12
II. <i>Architecture fine</i>	15
III. <i>Structure histologique</i>	19
1° Tissu conjonctif interlobulaire.	19
2° Parenchyme thymique	21
A. Substance corticale	23
a) Réticulum	23
b) Eléments inclus	24
B. Substance médullaire	26
a) Réticulum	26
b) Eléments inclus	29
c) Corpuscules de Hassall	30
C. Tissu conjonctif intralobulaire	34
IV. <i>Vaisseaux et nerfs</i>	36
V. <i>Quelques mots sur l'évolution du thymus</i>	39
1° Développement	40
2° Involution	42
<i>Observations</i>	44
CHAPITRE II. — Historique des recherches et des principaux résultats relatifs à l'action des rayons X sur le thymus	50
I. <i>Recherches de Heineke</i>	50
II. <i>Expériences d'Aubertin et Bordet</i>	53
III. <i>Recherches de Rudberg</i>	55
1° Involution	56
2° Régénération	59
IV. <i>Radiothérapie du thymus en clinique humaine</i>	61

	Pages
CHAPITRE III. — Recherches personnelles. — I. Plan. — Technique radiologique, expérimentale et histologique	63
I. <i>Matériel d'expérience</i>	65
II. <i>Technique radiologique</i>	67
1° Critique des expériences antérieures	67
2° Notre technique.	72
III. <i>Technique expérimentale</i>	77
IV. <i>Technique histologique</i>	80
CHAPITRE IV. — Recherches personnelles. — II. Résultats :	
1° Phénomènes déterminés dans le thymus par une röntgénisation unique.	82
<i>Expériences</i>	83
<i>Analyse des modifications produites dans ces expériences</i>	106
I. Modifications macroscopiques.	107
II. Modifications microscopiques	111
A. Modifications architecturales.	112
B. Modifications histologiques	115
a) Modifications portant sur les petites cellules thymiques	117
b) Modifications portant sur les cellules du réticulum et les corpuscules de Hassall	128
c) Modifications portant sur le tissu conjonctif.	147
d) Leucocytose produite dans le thymus par la röntgé- nisation.	153
<i>Coup d'œil d'ensemble sur la marche générale du pro- cessus</i>	160
<i>Considérations sur la variabilité du processus suivant les conditions de l'irradiation</i>	166
<i>Principaux points sur lesquels nos constatations diffèrent de celles de nos devanciers</i>	169
CHAPITRE V. — Recherches personnelles. — II. Résultats (suite):	
2° Effets éloignés et définitifs de la röntgénisation à doses intenses ou multiples	173
CHAPITRE VI. — Recherches personnelles. — II. Résultats (fin):	
3° L'involution pathologique du thymus comparée et combinée à l'involution röntgénienne	184
<i>Le thymus dans l'inanition</i>	186

	Pages
<i>Le thymus dans les maladies cachectisantes</i>	188
<i>Observations et expériences</i>	193
<i>Analyse des faits constatés</i>	202
 CHAPITRE VII. — Les questions controversées relatives à l'histologie, à l'histophysiologie et à la physiologie du thymus. Contributions apportées à leur solution par l'étude de l'involution röntgénienne	
I. <i>Considérations d'ordre histologique</i>	209
1 ^o Théories concernant l'histogénèse du thymus	209
<i>a)</i> Théorie de la substitution ou de la pseudomorphose	211
<i>b)</i> Théorie de la transformation	212
<i>c)</i> Théorie de la juxtaposition	213
2 ^o Théories concernant la nature des corpuscules de Hassall	215
<i>a)</i> Les corpuscules de Hassall dérivés épithéliaux	216
<i>b)</i> Les corpuscules de Hassall dérivés vasculaires	218
<i>c)</i> Autres théories	220
3 ^o Eclaircissements apportés par l'étude de l'involution röntgénienne à la solution des problèmes précédents	220
A. Nature et évolution des petites cellules thymiques	221
B. Nature et évolution du réticulum et des corpuscules de Hassall.	232
<i>a)</i> Nature du réticulum	232
<i>b)</i> Nature des corpuscules de Hassall. — Evolution des éléments épithéliaux	236
C. Conception d'ensemble résumant l'histo-physiologie du lobule thymique.	251
D. Le tissu conjonctif du lobule thymique. — La basale périlobulaire	261
II. <i>Considérations d'ordre physiologique</i>	268
1 ^o Sur l'âge de l'involution physiologique du thymus.	268
2 ^o Influence sur le développement.	270
3 ^o Influence sur la constitution du sang.	277
4 ^o Influence sur la résistance aux infections	280
 CHAPITRE VIII. — Applications thérapeutiques. Traitement röntgénien des accidents dus à l'hypertrophie du thymus chez l'enfant.	
I. <i>Observations antérieures</i>	284

	Pages
II. <i>La radiothérapie du thymus hypertrophié comme conséquence de nos résultats expérimentaux.</i>	292
1° L'hypertrophie du thymus au point de vue anatomopathologique. Est-elle justiciable de la radiothérapie ?	293
2° Les traitements antérieurs de l'hypertrophie thymique et leurs résultats	297
3° Ce que l'on peut attendre de l'irradiation du thymus au point de vue thérapeutique	300
4° Règles à suivre pour le traitement röntgénien de l'hypertrophie thymique	311
a) Dosage	311
b) Localisation.	312
c) Filtration	312
d) Distance.	313
e) Appareillage	314
f) Indications, contre-indications et posologie	314
z. Cas aigus	316
ζ. Cas subaigus ou chroniques	317
CONCLUSIONS	319
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	324

